

Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 16. Dezember 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37

5.1	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	37
5.2	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	49
5.3	Stellungnahme: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	52
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	57
D.	Anlagen.....	61
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	61
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68

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 (Maviret) wurde am 1. September 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. Juni 2021 hat Maviret 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 25. Juni 2021, 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 („Maviret wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 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 Methoden¹ 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 Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.12.2021):

Maviret wird bei Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir:

- Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir²

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² [zugelassen ab 6 Jahre](#)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir²

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.
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:

- a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6
- b) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3

zu 1. Im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C sind für Kinder im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren die Wirkstoffe Ribavirin, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a³, Peginterferon alfa-2b, Sofosbuvir und die Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Sofosbuvir/Velpatasvir zugelassen. Peginterferon alfa-2b wird derzeit nicht in Deutschland vertrieben.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis C“ liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen vor. Für Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Sofosbuvir (in Kombination mit Ribavirin) vom 21. Januar 2021
- Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Januar 2021

³ [zugelassen ab 5 Jahre](#)

- Sofosbuvir/Velpatasvir vom 01. April 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen angewendet. Beispielsweise kann bei Kindern mit schwerem symptomatischem Verlauf eine Therapie mit (Peg)Interferon und Ribavirin angezeigt sein. In den Leitlinien wird empfohlen, Patienten in der vorliegenden Altersgruppe gemäß den Empfehlungen im Erwachsenenalter mit DAA zu therapieren.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6 Ledipasvir/Sofosbuvir und für Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3 Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir wurde jedoch deutlich, dass der klinische Stellenwert von Sofosbuvir/Velpatasvir in der Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern mit HCV-Infektion jeglichen Genotyps mit den bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin vergleichbar ist.

Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten von Sofosbuvir/Velpatasvir (siehe Beschluss von 01. April 2021) in derselben Größenordnung wie die der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin.

Vor dem Hintergrund der genannten Leitlinien-Empfehlungen, Kinder mit DAA zu therapieren, sowie der Erkenntnisse aus den durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren, werden die zugelassenen Optionen Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir in der vorliegenden Altersgruppe als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen angesehen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die Aufteilung der Patientengruppen folgt den Behandlungsempfehlungen und dem für die Infektion mit den jeweiligen HCV-Genotypen jeweils festgestellten Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir.

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

Insgesamt erachtet es der G-BA unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation sowie der Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren daher als sachgerecht, für die genannten Patientengruppen die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um Sofosbuvir/Velpatasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

2.1 3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

- a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zusatznutzen nicht belegt

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

Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren die noch laufende, 1-armige Studie M16-123 (DORA) vor. Dabei handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie zur Untersuchung von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit chronischen Hepatitis-C-Infektionen. In den Kohorten 2 bis 4 der Studie wurden Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren über 8 bis 16 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer nicht dar. Einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien führt er nicht durch.

In der Studie wurde die Mortalität, das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.

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 M16-123 (DORA) zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind daher im Beschluss nur ergänzend dargestellt.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf

Morbidität

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) Wochen nach Therapieende wurde bei 59 (98,3%) der Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren (Hepatitis-C-Virus (HCV)-Genotyp 1 oder 4) und bei 18 (90 %) der Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren (HCV-Genotyp 2 oder 3) erreicht. Die Ergebnisse der Kohorten 2 bis 4 der Studie M16-123 (DORA) liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wurden SVR12 und SVR 24 von 95-100% beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Für Sofosbuvir/Velpatasvir wurden SVR12 und SVR 24 von 93,2 % (siehe Beschluss des G-BA vom 01. April 2021). Für Sofosbuvir plus Ribavirin wurden SVR12 und SVR 24 von 94,4 -100%

beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Große Effekte gegenüber der Neubestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie können daher nicht angenommen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie M16-123 (DORA) mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) zu Studienbeginn und 12 Wochen nach Therapieende erhoben. Es ergibt sich für Kinder mit HCV-Genotyp 1 oder 4 eine Änderung im Studienverlauf um -1,12 Punkte und für Kinder mit HCV-Genotyp 2 oder 3 eine Änderung im Studienverlauf um -8,66 Punkte im Gesamtscore.

Aufgrund der nichtvergleichenden Daten sind die Ergebnisse jedoch nicht ausreichend interpretierbar.

Nebenwirkungen

In den Kohorten 2 bis 4 der Studie M16-123 (DORA) trat bei Kindern mit HCV-Genotyp 1 oder 4 ein Abbruch wegen UEs (1,7 %), jedoch keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) auf. Bei Kindern mit HCV-Genotyp 2 oder 3 traten keine SUEs oder Abbrüche wegen UEs auf.

Gesamtbewertung / Fazit

Die vorgelegte einarmige Studie M16-123 (DORA) ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) Wochen nach Therapieende wurde unter Glecaprivir/Pibrentasvir bei 98,3% der Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren (Hepatitis-C-Virus (HCV)-Genotyp 1 oder 4) und bei 90 % der Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren (HCV-Genotyp 2 oder 3) erreicht. Die Ergebnisse der Kohorten 2 bis 4 der Studie M16-123 (DORA) liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

Es traten keine Todesfälle, keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, und nur ein unerwünschtes Ereignis auf das zum Therapieabbruch führte.

Die vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht ausreichend interpretierbar.

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

2.1 4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Maviret mit der Wirkstoffkombination Glecaprivir/Pibrentasvir. Glecaprivir/Pibrentasvir ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6
- b) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für die Patientenpopulation a) Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir, und für die Patientenpopulation b) Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Glecaprivir/Pibrentasvir zur Behandlung von Kindern im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie M16-123 (DORA) vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien geeignet.

Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Ein Zusatznutzen von Glecaprivir/Pibrentasvir gegenüber den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Summe über alle Genotypen) näher bei der unteren vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Grenze liegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Genotypen sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.

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 (Wirkstoff: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. November 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur durch in der Therapie von Kindern mit chronischer Hepatitis C erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Zu bewertendes Arzneimittel		
Kinder im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von 12 kg bis unter 45 kg		
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patienten mit GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patienten mit GT 1, 2, 4 – 6 ohne Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patienten mit GT 1, 2, 4 – 6 mit Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	16 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 3 mit oder ohne Zirrhose
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)		
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.

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp
Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)		
Sofosbuvir + Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 2
Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 16 Wochen	112	1	112
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6</u>				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
b) <u>Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3</u>				
Sofosbuvir +	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ribavirin	2 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Sofosbuvir +	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ribavirin	2 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84

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.

Es werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 16,2 kg für Patienten im Alter von 3 Jahren, 23,6 kg für 6-Jährige und 42,1 kg für Patienten im Alter von 11 Jahren zugrunde gelegt.⁴

Ledipasvir / Sofosbuvir und Sofosbuvir stehen sowohl flüssige als auch feste Darreichungsformen zur Auswahl. Die Wirkstärken Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg und Sofosbuvir 400 mg, welche der Dosierung für Patientinnen und Patienten ab 35 kg Körpergewicht entsprechen, sind jedoch nur in Form von Filmtabletten als feste Darreichungsform verfügbar. Für die Kostendarstellung wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ab 35 kg (entspricht einem Alter von ca. 9 bis 10 Jahren) im Regelfall die wirtschaftlichere Option der festen Darreichungsform in der passenden Wirkstärke einnehmen können. Die Dosierung der flüssigen Formulierung dieser Wirkstoffe wird deshalb nur für Patientinnen und Patienten ab 16,2 kg und unter 35 kg Körpergewicht dargestellt. Die Filmtabletten von Ledipasvir / Sofosbuvir und Sofosbuvir sind nur für Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 17 kg zugelassen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir / Pibrentasvir 8 Wochen Granulat	150mg/60 mg -	150mg/60 mg -	3 x 50mg/20 mg -	56	168 x 50mg/20 mg -
	250 mg/100 mg	250 mg/100 mg	5 x 50mg/20 mg	56	280 x 50mg/20 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir 12 Wochen Granulat	150mg/60 mg -	150mg/60 mg -	3 x 50mg/20 mg -	84	252 x 50mg/20 mg -
	250 mg/100 mg	250 mg/100 mg	5 x 50mg/20 mg	84	420 x 50mg/20 mg

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Glecaprevir / Pibrentasvir	150mg/60 mg -	150mg/ 60 mg -	3 x 50mg/20 mg -	112	336 x 50mg/20 mg -
16 Wochen Granulat	250 mg/100 mg	250 mg/100 mg	5 x 50mg/20 mg	112	560 x 50mg/20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6					
Ledipasvir / Sofosbuvir	33,75 mg/150 mg -	45 mg/ 200 mg -	1 x 33,75 mg/150 mg -	56	56 x 33,75 mg/150 mg -
8 Wochen Granulat	45 mg/200 mg	45 mg/ 200 mg	1 x 45 mg/200 mg		56 x 45 mg/200 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	33,75 mg/150 mg -	45 mg/ 200 mg -	1 x 33,75 mg/150 mg -	84	84 x 33,75 mg/150 mg -
12 Wochen Granulat	45 mg/200 mg	45 mg/ 200 mg	1 x 45 mg/200 mg		84 x 45 mg/200 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	33,75 mg/150 mg -	45 mg/ 200 mg -	1 x 33,75 mg/150 mg -	168	168 x 33,75 mg/150 mg -
24 Wochen Granulat	45 mg/200 mg	45 mg/ 200 mg	1 x 45 mg/200 mg		168 x 45 mg/200 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	45 mg/200 mg -	45 mg/ 200 mg -	1 x 45 mg/200 mg -	56	56 x 45 mg/200 mg -
8 Wochen FTA ⁵	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		56 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	45 mg/200 mg -	45 mg/ 200 mg -	1 x 45 mg/200 mg -	84	84 x 45 mg/200 mg -
12 Wochen FTA ⁵	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		84 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	45 mg/200 mg -	45 mg/ 200 mg -	1 x 45 mg/200 mg -	168	168 x 45 mg/200 mg -
24 Wochen FTA ⁵	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		168 x 90 mg/400 mg
Sofosbuvir/Velpata svir	200 mg/50 mg -	200 mg/50 mg -	1 x 200 mg/50 mg -	84	84 x 200 mg/50 mg -
12 Wochen FTA ⁵	400 mg/100 mg	400 mg/100 mg	1 x 400 mg/100 mg		84 x 400 mg/100 mg
b) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3					
Sofosbuvir	150 mg -	150 mg -	1 x 150 mg -	84	84 x 150 mg -

⁵Ab einem Körpergewicht von 17 kg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
12 Wochen Granulat	200 mg	200 mg	1 x 200 mg		84 x 200 mg
Sofosbuvir	150 mg -	150 mg -	1 x 150 mg -	168	168 x 150 mg -
24 Wochen Granulat	200 mg	200 mg	1 x 200 mg		168 x 200 mg
Sofosbuvir	200 mg-	200 mg-	1 x 200 mg-	84	84 x 200 mg-
12 Wochen FTA ⁵	400 mg	400 mg	1 x 400 mg		84 x 400 mg
Sofosbuvir	200 mg-	200 mg-	1 x 200 mg-	168	168 x 200 mg-
24 Wochen FTA ⁵	400 mg	400 mg	1 x 400 mg		168 x 400 mg
zzgl.					
Ribavirin	7,5 mg/kg = 120 mg	15 mg/ kg = 240 mg -	2 x 120 mg	84	84 x 240 mg
12 Wochen Lösung	7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg =640 mg	2 x 320 mg	84	84 x 640 mg
Ribavirin	7,5 mg/kg = 120 mg	15 mg/ kg = 240 mg -	2 x 120 mg	168	168 x 240 mg
24 Wochen Lösung	7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg =640 mg	2 x 320 mg	168	168 x 640 mg
Sofosbuvir/Velpatasvir	200 mg/50 mg -	200 mg/50 mg -	1 x 200 mg/50 mg -	84	84 x 200 mg/50 mg -
12 Wochen FTA ⁵	400 mg/100 mg	400 mg/100 mg	1 x 400 mg/100 mg		84 x 400 mg/100 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 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	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir / Pibrentasvir 50 mg/20 mg	28 Beutel GRA	2 999,01 €	1,77 €	0,00 €	2 997,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir 33,75 mg / Sofosbuvir 150 mg	28 Beutel GRA	14 995,06 €	1,77 €	0,00 €	14 993,29 €
Ledipasvir 45 mg / Sofosbuvir 200 mg	28 Beutel GRA	14 995,06 €	1,77 €	0,00 €	14 993,29 €
Ledipasvir 45 mg / Sofosbuvir 200 mg	28 FTA	14 995,06 €	1,77 €	0,00 €	14 993,29 €
Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg	28 FTA	14 995,06 €	1,77 €	0,00 €	14 993,29 €
Sofosbuvir 150 mg	28 Beutel GRA	14 349,04 €	1,77 €	0,00 €	14 347,27 €
Sofosbuvir 200 mg	28 Beutel GRA	14 349,04 €	1,77 €	0,00 €	14 347,27 €
Sofosbuvir 200 mg	28 FTA	14 349,04 €	1,77 €	0,00 €	14 347,27 €
Sofosbuvir 400 mg	28 FTA	14 349,04 €	1,77 €	0,00 €	14 347,27 €
Ribavirin 40 mg/ml	100 ml LSE	133,09 €	1,77 €	6,76 €	124,56 €
Sofosbuvir 200 mg/ Velpatasvir 50 mg	28 FTA	9 996,71 €	1,77 €	0,00 €	9 994,94 €
Sofosbuvir 400 mg/ Velpatasvir 100 mg	28 FTA	9 996,71 €	1,77 €	0,00 €	9 994,94 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat; LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021

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. Bürokratiekostenermittlung

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 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juni 2021 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 29. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 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 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. November 2021 30. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 24.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Glecaprevir/Pibrentasvir

Beschluss vom: 16. Dezember 2021
In Kraft getreten am: 16. Dezember 2021
BAnz AT 03.02.2022 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juni 2021):

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

Maviret wird bei Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir¹

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir⁶

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

⁶ [zugelassen ab 6 Jahre](#)

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Es wurden keine bewertbaren Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-88) sofern nicht anders indiziert.

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine bewertbaren Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Studie M16-123 (DORA) (1-armige Studie mit Glecaprevir/Pibrentasvir ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Patientenpopulation a) und b))

Kohorten 2 bis 4: Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren; behandelt über 8 bis 16 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir

Mortalität

Studie DORA (Kohorten 2 bis 4) Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir			
	N	HCV-GT 1/4/5/6 ¹ Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	HCV-GT 2/3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamtmortalität	60	0 (0)	20	0 (0)

Morbidität

Studie DORA (Kohorten 2 bis 4) Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir			
	N	HCV-GT 1/4/5/6 ¹ Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	HCV-GT 2/3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Morbidität				
SVR12 ²	60	59 (98,3)	20	18 (90)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie DORA (Kohorten 2 bis 4) Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir					
	HCV-GT 1/4/5/6 ¹			HCV-GT 2/3		
	N ³	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU- Woche 12c ⁴ MW (SD)	N ³	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU- Woche 12 ⁴ MW (SD)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
PedsQL (Gesamtscore, patientenberichtet) ⁵	53	75,30 (k. A.)	-1,12 (23,25)	17	87,40 (k. A.)	-8,66 (22,66)

Nebenwirkungen

Glecaprevir/Pibrentasvir	

Studie DORA (Kohorten 2 bis 4) Endpunktkategorie Endpunkt	N	HCV-GT 1/4/5/6 ¹ Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	HCV-GT 2/3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Nebenwirkungen				
UEs (ergänzend dargestellt)	60	43 (71,1)	20	14 (70,0)
SUEs	60	0 (0)	20	0 (0)
Abbruch wegen UEs	60	1 (1,7)	20	0 (0)
<p>1) Der Einschluss von Kindern mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 war in der Studie vorgesehen. In der eingeschlossenen Population befanden sich jedoch ausschließlich Kinder mit GT 1 oder 4.</p> <p>2) Ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom</p> <p>3) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>4) Fragebogen wurde 12 Wochen nach der Behandlung, die entweder 8, 12 oder 16 Wochen betrug, ausgefüllt</p> <p>5) Skalenspannweite 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Laut Angaben zur Studie wurde der Fragebogen bei Kindern im Alter von 5 Jahren oder jünger oder bei Kindern, die Probleme beim Lesen der Fragen hatten, durch die Eltern bzw. den gesetzlichen Vormund ausgefüllt.</p> <p>FU: Follow-up; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

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

- a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

ca. 95–155 Patientinnen und Patienten

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

ca. 51–83 Patientinnen und 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 (Wirkstoff: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur durch in der Therapie von Kindern mit chronischer Hepatitis C erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir / Pibrentasvir 8 Wochen	17 983,44 € - 29 972,40 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 12 Wochen	26.975,16 € - 44.958,60 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 16 Wochen	35.966,88 € - 59.944,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir / Sofosbuvir 8 Wochen	29 986,58 €
Ledipasvir / Sofosbuvir 12 Wochen	44 979,87 €
Ledipasvir / Sofosbuvir 24 Wochen	89 959,74 €
Sofosbuvir / Velpatasvir 12 Wochen ⁸	29 984,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁸ [zugelassen ab 6 Jahre](#)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir / Pibrentasvir 8 Wochen	17 983,44 € - 29 972,40 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 12 Wochen	26.975,16 € - 44.958,60 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 16 Wochen	35.966,88 € - 59.944,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sofosbuvir 12 Wochen	43 041,81 €
Sofosbuvir 24 Wochen	86 083,62 €
Ribavirin 12 Wochen	627,78 € - 1 674,09 €
Ribavirin 24 Wochen	1 255,56 € - 3 348,17 €
Gesamt 12 Wochen:	43 669,59 € - 44 715,90 €
Gesamt 24 Wochen:	87 339,18 € - 89 431,79 €
Sofosbuvir / Velpatasvir 12 Wochen ⁹	29 984,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁹ zugelassen ab 6 Jahre

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 3. Februar 2022
BAnz AT 03.02.2022 B2
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Glecaprevir/Pibrentasvir
(neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis < 12 Jahre)**

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 24.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Glecaprevir/Pibrentasvir

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juni 2021):

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von drei Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

Maviret wird bei Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir¹

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir¹

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ zugelassen ab 6 Jahre

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-88), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine bewertbaren Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine bewertbaren Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Studie M16-123 (DORA) (1-armige Studie mit Glecaprevir/Pibrentasvir ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Patientenpopulation a) und b))

Kohorten 2 bis 4: Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren; behandelt über 8 bis 16 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir

Mortalität

Studie DORA (Kohorten 2 bis 4) Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir			
	N	HCV-GT 1/4/5/6 ¹ Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	HCV-GT 2/3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamtmortalität	60	0 (0)	20	0 (0)

Morbidity

Studie DORA (Kohorten 2 bis 4) Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir			
	N	HCV-GT 1/4/5/6 ¹ Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	HCV-GT 2/3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Morbidity				
SVR12 ²	60	59 (98,3)	20	18 (90)



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie DORA (Kohorten 2 bis 4) Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir					
	HCV-GT 1/4/5/6 ¹			HCV-GT 2/3		
	N ³	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU- Woche 12c ⁴ MW (SD)	N ³	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU- Woche 12 ⁴ MW (SD)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL (Gesamtscore, patientenberichtet) ⁵	53	75,30 (k. A.)	-1,12 (23,25)	17	87,40 (k. A.)	-8,66 (22,66)
---	----	---------------	---------------	----	---------------	---------------

Nebenwirkungen

Studie DORA (Kohorten 2 bis 4) Endpunktkategorie Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir			
	N	HCV-GT 1/4/5/6 ¹ Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	HCV-GT 2/3 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

Nebenwirkungen

UEs (ergänzend dargestellt)	60	43 (71,1)	20	14 (70,0)
SUEs	60	0 (0)	20	0 (0)
Abbruch wegen UEs	60	1 (1,7)	20	0 (0)

1 Der Einschluss von Kindern mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 war in der Studie vorgesehen. In der eingeschlossenen Population befanden sich jedoch ausschließlich Kinder mit GT 1 oder 4.

2 Ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

4 Fragebogen wurde 12 Wochen nach der Behandlung, die entweder 8, 12 oder 16 Wochen betrug, ausgefüllt

5 Skalenspannweite 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Laut Angaben zur Studie wurde der Fragebogen bei Kindern im Alter von 5 Jahren oder jünger oder bei Kindern, die Probleme beim Lesen der Fragen hatten, durch die Eltern bzw. den gesetzlichen Vormund ausgefüllt.

FU: Follow-up; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

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

a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6
ca. 95 bis 155 Patientinnen und Patienten

b) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3
ca. 51 bis 83 Patientinnen und 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 (Wirkstoff: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur durch in der Therapie von Kindern mit chronischer Hepatitis C erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir/Pibrentasvir 8 Wochen	17 983,44 € – 29 972,40 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 12 Wochen	26 975,16 € – 44 958,60 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 16 Wochen	35 966,88 € – 59 944,80 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir 8 Wochen	29 986,58 €
Ledipasvir/Sofosbuvir 12 Wochen	44 979,87 €
Ledipasvir/Sofosbuvir 24 Wochen	89 959,74 €
Sofosbuvir/Velpatasvir 12 Wochen ³	29 984,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir/Pibrentasvir 8 Wochen	17 983,44 € – 29 972,40 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 12 Wochen	26 975,16 € – 44 958,60 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 16 Wochen	35 966,88 € – 59 944,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sofosbuvir 12 Wochen	43 041,81 €
Sofosbuvir 24 Wochen	86 083,62 €
Ribavirin 12 Wochen	627,78 € – 1 674,09 €
Ribavirin 24 Wochen	1 255,56 € – 3 348,17 €
Gesamt 12 Wochen:	43 669,59 € – 44 715,90 €
Gesamt 24 Wochen:	87 339,18 € – 89 431,79 €
Sofosbuvir/Velpatasvir 12 Wochen ⁴	29 984,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ zugelassen ab 6 Jahre

⁴ zugelassen ab 6 Jahre

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juni 2021 ein Dossier zu der Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 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:

2.2.1 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"

2.2.2 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 Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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 Ärztesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis < 12 Jahren)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-697)

Modul 1

(pdf 274,04 kB)

Modul 2

(pdf 307,33 kB)

Modul 3

(pdf 1,02 MB)

Modul 4

(pdf 1,49 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/711/>

01.10.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,30 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir:

- Ledipasvir/Sofosbuvir

b) Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin

Stand der Information: März 2021

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 01.10.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 535,92 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2021
 - Mündliche Anhörung: 08.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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

(doc 57,50 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 **22.10.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glecaprevir/Pibrentasvir - 2021-07-01-D-697*). 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 08.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.04.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als [RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. November 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	22.10.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.10.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2021
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	22.10.2021

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						
Frau Dr. Köhler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Lohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Kasper	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Maaske	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dr. Blaak	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Biereth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Herr Dr. Sabranski	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	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	22.10.2021
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2021 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1208; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4892/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-697.pdf).</p> <p>Die Nutzenbewertung in IQWiG-Bericht Nr. 1208 zu Glecaprevir/Pibrentasvir bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion und Genotyp 1, 4, 5 oder 6 Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) fest. Für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion und Genotyp 2 oder 3 definiert der G-BA Sofosbuvir (Sovaldi®) plus Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) in der Indikation der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen und Patienten in der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation 2. Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 	
<p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Zur Bestimmung der Anteilswerte für die Genotypen 1-6 bei Kindern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion innerhalb der GKV-Zielpopulation zieht AbbVie die Genotypenverteilung des 4. Analysezeitraums des Deutschen Hepatits C-Registers (DHC-R) heran (1). Auf Basis der Daten von 2.140 erwachsenen Patientinnen und Patienten werden in diesem Zusammenhang die Anteilswerte der jeweiligen Genotypen auf die Zielpopulation der Kinder übertragen. Auf Grundlage dieser Quelle ergibt sich folgende Genotypenverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genotyp 1: 60,9%, • Genotyp 2: 4,6%, • Genotyp 3: 30,1%, • Genotyp 4; 4,0%, • Genotyp 5 und 6: jeweils ≤ 0,1% <p>Basierend auf den zwei dieser Nutzenbewertung zu Grunde liegenden Fragestellungen ergeben sich für Patientinnen und Patienten im Alter</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Summe über alle Genotypen) näher bei der unteren vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Grenze liegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Genotypen sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion und Genotyp 1, 4, 5 oder 6 eine Anzahl von 95 bis 155 (Fragestellung 1). Für Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion und Genotyp 2 oder 3 ergibt sich entsprechend eine Anzahl von 51-83 (Fragestellung 2) (2). Das IQWiG kommentiert diese Vorgehensweise im von AbbVie eingereichten Dossier seiner Nutzenbewertung zu Glecaprevir/Pibrentasvir für das Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren.</p> <p>Grundsätzlich sei die Übertragung von Anteilswerten, die auf einer erwachsenen Patientenpopulation mit mittlerem Patientenalter von 49,3 Jahren (Standardabweichung 13,1 Jahre) beruhen, auf Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren, mit Unsicherheiten behaftet (1, 3). Laut IQWiG ergeben sich im Vergleich mit den Angaben für Kinder und Jugendliche zur Verteilung der Genotypen aus der aktuellen S3-Leitlinie aus den vergangenen Verfahren aus dem Jahr 2020 insbesondere für Genotyp 1 bis 3 Abweichungen (4-6). Bei der Angabe der Anteilswerte für die einzelnen Genotypen wäre es laut IQWiG daher angemessener gewesen, die Unsicherheiten durch Bildung von Spannen zu adressieren.</p> <p>In der S3-Leitlinie findet sich folgende Genotypenverteilung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Genotyp 1: 73,6%,• Genotyp 2: 8,6%,• Genotyp 3: 14,7%,• Genotyp 4: 3,1%,	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Für die Genotypen 5 und 6 finden sich keine Angaben zu Prozentwerten in der Leitlinie <p>Die in der Leitlinie dargestellten Anteilswerte basieren auf 318 in multizentrischen Studien behandelten Kindern und Jugendlichen (4). Diese Studien wurden in den Jahren 2008 bis 2010 publiziert und beziehen sich auf die Behandlung pädiatrischer Patienten mit Peginterferon alfa-2a und -2b in Kombination mit Ribavirin. Die Studien wurden nicht allein in Deutschland durchgeführt und beinhalten nur eine relative geringe Anzahl an Studienteilnehmern (7-11).</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie ist, abweichend von der Einschätzung des IQWiG, der Auffassung, dass bei der Herleitung der HCV-Genotypenverteilung für Kinder und Jugendliche die Evidenz aus dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R) herangezogen werden sollte. Beim DHC-R handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Registerstudie. Das DHC-R bildet die Epidemiologie und Versorgung von Patienten mit chronischer Hepatitis C in spezialisierten Praxen und Kliniken in Deutschland ab und stellt eine valide und aktuelle Quelle zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland dar. Analysen des DHC-R zeigen für den Zeitraum August 2017 – Juli 2018 (4. Analysezeitraum, n=2.140) Veränderungen in der prozentualen Zusammensetzung der HCV-Genotypen im Vergleich zu vorherigen Beobachtungszeiträumen. Während Infektionen mit HCV-Genotyp 1 über den gesamten Beobachtungszeitraum von ca. 80 % auf 61 % abnahmen, stieg der Anteil des HCV-Genotyps 3 von 20 % auf 30 % an (4). Übereinstimmend mit anderen Publikationen zur HCV-Genotypenverteilung ist der Genotyp 1 der häufigste Genotyp, gefolgt von Genotyp 3 (1, 12). Die</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genotypen 5 und 6 spielen in Deutschland eine untergeordnete Rolle (13). Besonders im Kindesalter stellt die vertikale Transmission von HCV den wesentlichen Übertragungsweg dar (4). Somit ist davon auszugehen, dass die HCV-Genotypenverteilung bei Kindern analog zu der Verteilung bei Erwachsenen ist. Andere geographische Regionen bilden teilweise andere HCV-Genotypenverteilungen ab und eine Übertragung ist somit nicht zu empfehlen (14). Folglich ist AbbVie der Ansicht, dass es durch die Übertragung der Anteilswerte der Genotypenverteilung von Erwachsenen auf Kinder zu keinen relevanten Verzerrungen kommt. Basierend auf dem DHC-R sind die Annahmen zur HCV-Genotypenverteilung bei Kindern daher wie folgt: Genotyp 1 60,9%, gefolgt von Genotyp 3 30,1%, Genotyp 2 4,6%, Genotyp 4 4% und Genotyp 5 und 6 jeweils <0,1% (1).</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>AbbVie vertritt den Standpunkt, dass auf Grund der Aktualität des Erhebungszeitraums (Erhebung zwischen August 2017 und Juli 2018), der hohen Zentren- und Patientenzahl in Deutschland (mehr als 300 Zentren sind zur Dokumentation freigeschaltet; 2.140 Patienten sind im definierten Zeitraum dokumentiert) und der vertikalen Transmission des HCV als vorherrschendem Übertragungsweg im Kindesalter, in der für diese Nutzenbewertung relevanten Indikation die HCV-Genotypenverteilung des Deutschen Hepatitis C-Registers zur Berechnung der Patientinnen und Patienten in den einzelnen HCV-Genotypen herangezogen werden sollte.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung Die HCV-Infektion gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit und zählt zu den bedeutendsten Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines Hepatozellulärem Karzinoms (HCC) (15). Gerade in frühen Stadien ist es wichtig, wirksame Therapien einzusetzen, um eine langfristige Schädigung der Leber zu vermeiden bzw. die Schäden so gering wie möglich zu halten (16). Durch die Entwicklung neuer DAA haben sich in den letzten Jahren die Heilungschancen der HCV-Infektion deutlich verbessert (17). Mit den inzwischen verfügbaren, teilweise sogar pangenotypischen Therapieoptionen kann nahezu jeder HCV-infizierte Jugendliche und Erwachsene, unabhängig von Genotyp, Therapiekonstellation oder Zirrhosestatus, mit einer sehr gut verträglichen Therapie bei gleichzeitig kurzer Therapiedauer geheilt werden.</p> <p>Für die Population der Kinder (3 bis < 12 Jahren) mit chronischer HCV-Infektion existierten lange nur sehr limitierte Therapieoptionen. Mit Ledipasvir/Sofosbuvir±Ribavirin (LDV/SOF±RBV), Sofosbuvir+Ribavirin (SOF+RBV) und Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) stehen nun drei Therapieoptionen zur Verfügung, wobei LDV/SOF±RBV und SOF+RBV nicht für alle Patienten RBV-frei sind und eine RBV-freie Therapie nach aktuell gültiger Leitlinie bevorzugt eingesetzt werden sollte (4, 18-20). LDV/SOF und SOF+RBV sind darüber hinaus bei Kindern keine pangenotypisch zugelassenen Therapieoptionen (18, 19). Es besteht somit auch bei Kindern ein Bedarf an pangenotypisch wirksamen Therapieoptionen. Darüber hinaus besteht ein weiterer medizinischer Bedarf in der Verkürzung der Therapiedauer, da hierdurch das Risiko</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eines Auftretens von Nebenwirkungen und der Aufwand für das Therapiemonitoring reduziert werden kann. Ebenso nimmt die Therapieadhärenz mit längerer Behandlungsdauer ab (21).</p> <p><u>Anmerkung:</u> Durch die heute zugelassenen Therapieoptionen wird der hohe therapeutische Bedarf für die medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern (3 bis < 12 Jahre) nicht vollumfänglich gedeckt. Die Therapie mit G/P bietet die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressiert den bislang bestehenden therapeutischen Bedarf für pädiatrische Patienten (22):</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine pangentypische DAA-Therapie mit Interferon (IFN)- und RBV-Freiheit in allen Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose und unabhängig vom HCV-Genotyp• Sehr hohe Heilungsraten über alle Genotypen, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus• Kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten mit Genotyp-1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1-, 2-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne Zirrhose)• Gute Verträglichkeit der Behandlung	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Sehr hohe Heilungsraten bei schwer behandelbaren Patientengruppen – Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten oder mit Genotyp-3-Infektionen• Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme in einer kindgerechten oralen Darreichungsform als Granulat <p><u>Fazit:</u> Maviret bietet demnach pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit chronischer HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue, hochwirksame, IFN- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit. Die kürzere Behandlungsdauer von 8 Wochen und die orale Darreichungsform als Granulat stellen einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil für diese Patientengruppe dar. Für Kinder mit chronischer Hepatitis C erweist sich Maviret daher als eine relevante, neue Therapieoption.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Hüppe D, Serfert Y, et al. 4 years of direct-acting antivirals (DAAs) in the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). Zeitschrift für Gastroenterologie. 2019;57(1):27-36.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir: Modul 1 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4888/2021_06_25_Modul1_Glecaprevir_Pibrentasvir.pdf. [Zugriffsdatum: 06.10.2021].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Kinder) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4892/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-697.pdf. [Zugriffsdatum: 06.10.2021].
4. Sarrazin C, Zimmermann 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]. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf. [Zugriffsdatum: 07.10.2021].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3862/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-562.pdf. [Zugriffsdatum: 06.10.2021].
7. Jara P, Hierro L, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. Pediatric Infectious Disease Journal. 2008;27(2):142-8.
8. Wirth S, Ribes-Koninckx C, 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.
9. Wirth S, Pieper-Boustani H, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005;41(5):1013-8.
10. Sokal EM, Bourgois A, 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.
11. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, 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.
12. Hüppe D, Buggisch P, et al. Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2016;54(8):740-7.
13. Kartashev V, Döring M, et al. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. Journal of Clinical Virology. 2016;81:82-9.

14. Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? Nat Rev Drug Discov. 2013;12(8):595-610.
15. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Hepatitis C im Jahr 2017 2018. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/29_18.pdf? blob=publicationFile. [Zugriffsdatum: 14.10.2021].
16. Poynard T, Ratziu V, et al. Natural history of HCV infection. Bailliere's Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology. 2000;14(2):211-28.
17. Robert Koch-Institut (RKI). GBE-Themenheft. Hepatitis C. 2016 2016. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf? blob=publicationFile. [Zugriffsdatum: 15.10.2021].
18. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Harvoni® Filmtabletten. Stand: August 2021. 2021.
19. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Sovaldi® Filmtabletten. Stand: Juli 2021. 2021.
20. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Epclusa® Filmtabletten. Stand: Juli 2021. 2021.
21. Petersen T, Townsend K, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. Hepatology International. 2016;10(2):310-9.
22. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Maviret® Filmtabletten. Stand: Juni 2021. 2021.

5.2 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	19.10.2021
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Kindern)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Maviret® wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.</p> <p>Der pU legt die Ergebnisse der noch laufende, 1-armige Studie DORA vor.</p> <p>Das IQWiG merkt unter dem Abschnitt 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an, es sei davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Summe über alle Genotypen) für gemeldete Fälle näher bei der unteren vom pU angegebenen Grenze liege.</p> <p>MSD erachtet die vom pU angegebene GKV-Population als plausibel, da das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar ist.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Summe über alle Genotypen) näher bei der unteren vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Grenze liegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Genotypen sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Datum	22.10.2021
Stellungnahme zu	Maviret® (Glecaprevir/Pibrentasvir, neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis < 12 Jahren)
Stellungnahme von	 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Michael Sabranski Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

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)
<p>Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion (CHC) angewendet.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht in seiner Dossierbewertung vom 29.09.2021 einen Zusatznutzen von G/P für die HCV-Genotypen 1, 4, 5, 6 für Kinder zwischen 3 und <12 Jahren mit CHC als nicht belegt an. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) festgelegt. Für die HCV-Genotypen 2 und 3 wurde im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Sofosbuvir/Ribavirin (SOF/RBV) ebenfalls kein Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der limitierten Studienlage ohne vergleichend randomisierte Studien ist diese Einschätzung des IQWiG nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und führte mangels Erwartung dramatischer Effekte keinen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien durch. In der vom pU vorgelegten 1-armigen Studie M16-123 (DORA) erreichten 98,3% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 und 4 bzw. 90% der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR12) ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Todesfälle, was die Größenordnung 1-armiger Studien der jeweiligen Vergleichstherapien mit LDV/SOF bzw. SOF/RBV (jeweils SVR12 \geq 95) erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Zusammenhang mit den o. g. Vergleichstherapien sollte erwähnt werden, dass in der vom IQWiG im Rahmen der Dossierbewertung A20-64 herangezogenen Studie G334-1112 bei Genotyp 3 SOF/RBV über 24 Wochen appliziert wurde; im Vergleich zu 8-16 Wochen G/P in der DORA-Studie (1,2). Desweiteren wird LDV/SOF in der aktuellsten relevanten Therapieleitlinie – der von der „European Association for the Study of the Liver (EASL)“ 2020 publizierte europäischen Leitlinie (3) – für die Therapie der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen in Betracht pangenotypisch wirksamer alternativer DAA-Kombinationen nicht mehr empfohlen.</p> <p>Die Kombination aus Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) ergibt sich für Kinder und Jugendliche mit CHC eine hochwirksame und gut verträgliche Therapieoption. Hervorzuheben sind die im Vergleich zu SOF/RBV verkürzte Therapiedauer beim Genotyp 3 sowie die im Vergleich zur vorherigen Substanzklassengeneration deutlich höhere Resistenzbarriere (4). Ein weiterer Vorteil von G/P ist die Einsatzmöglichkeit bei jeglichem Grad einer Nierenfunktionsstörung.</p> <p>Insgesamt begrüßt die dagnä ausdrücklich die Erweiterung des Armamentariums zur Therapie der CHD bei Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit der Zulassung der pangenotypisch wirksamen und gut verträglichen Kombination aus Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P).</p>	

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 <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1) AbbVie. An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection [online]. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004102-34.
- 2) Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology*. 2020;71(2):456-462. doi:10.1002/hep.30840
- 3) EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 2020 vol. - j 1–49. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
- 4) Ng TI, Tripathi R, Reisch T, Lu L, Middleton T, Hopkins TA, et al. In Vitro Antiviral Activity and Resistance Profile of the Next-Generation Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitor Glecaprevir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1). Epub 2017/11/01.

5.4 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.10.2021
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2021 eine Nutzenbewertung zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Glecaprevir/Pibrentasvir ist zugelassen bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Die Bewertung bezieht sich dabei auf das neue Anwendungsgebiet der Altersgruppe 3 bis <12 Jahren.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA nach Patienten mit (A) HCV-Genotypen 1, 4, 5 oder 6 mit der Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir und (B) HCV-Genotypen 2 oder 3 mit der Vergleichstherapie Sofosbuvir plus Ribavirin.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wird auch vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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 8. November 2021

von 10.00 Uhr bis 10.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Köhler

Frau Dr. Lohmann

Frau Kasper

Herr Maaske

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Blaak

Frau Biereth

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Sabranski

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute ist wieder Montag und damit Anhörungstag. Wir beginnen mit Glecaprevir in Kombination mit Pibrentasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September 2021. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen AbbVie als pharmazeutischer Unternehmer, MSD, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder der lästigen formalen Pflicht Genüge tun und die Anwesenheit kontrollieren, damit wir das im Protokoll festhalten können. Wir führen heute wie üblich ein Wortprotokoll.

Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für AbbVie GmbH & Co. KG, müssten anwesend sein zum einen Frau Dr. Köhler, Frau Dr. Lohmann, Frau Kasper und Herr Maaske, als Kliniker müsste Herr Dr. Sabranski von der dagnä anwesend sein – er fehlt, wir haben ihm den Link noch mal geschickt und hoffen, dass er im Laufe des Verfahrens dazu kommt –, für MSD Sharp & Dohme müssten Herr Dr. Blaak und Frau Biereth und Herr Dr. Rasch für den vfa anwesend sein. Dann haben wir Sie alle, außer Herrn Dr. Sabranski. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den aus Ihrer Sicht relevanten Punkten des Verfahrens Stellung zu nehmen, und dann schauen wir, ob es weitergehende Fragen gibt. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Dr. Köhler, bitte schön. Sie haben das Wort für die Firma AbbVie GmbH & Co. KG.

Frau Dr. Köhler (AbbVie): Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte und die freundliche Begrüßung. Ich möchte Ihnen zunächst das Team vorstellen, mit dem wir heute an der Anhörung teilnehmen. Zu meiner Linken sitzt Frau Christina Lohmann; sie leitet bei AbbVie das medizinische Team im Bereich Hepatitis C und ist mit den medizinischen Inhalten des Dossiers vertraut. Neben Frau Lohmann sitzt Frau Kasper, die in der Abteilung Datenmanagement mit der statistischen Ausarbeitung des Dossiers betraut war. Auf der anderen Seite neben mir sitzt Herr Jannik Maaske; er ist in meinem Team in der Abteilung Marktzugang tätig und verantwortlich für die Erstellung des heute diskutierten Dossiers. Mein Name ist Ursula Köhler; ich leite bei AbbVie in der Abteilung Marktzugang das Dossierteam für die Therapiebereiche Virologie, Neurologie und Specialty.

Nun zu Maviret: Bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern gab es in der Vergangenheit trotz der Verfügbarkeit mehrerer antiviraler Arzneimittel bis zur Einführung von Maviret einen hohen medizinischen Bedarf. Dieser wird nun durch eine Therapie mit Maviret bei Kindern abgedeckt. Im Folgenden möchte ich Ihnen die Eigenschaften des Produktes und die wichtigsten Erkenntnisse aus dem klinischen Studienprogramm genauer erläutern. Maviret wurde in einem umfassenden klinischen Programm mit zahlreichen internationalen Zulassungsstudien untersucht. In diesen wurden auch spezielle Patientengruppen mit einem hohen medizinischen Bedarf abgedeckt. Die im Dossier dargestellte einarmige multizentrische DORA-Studie zeigt die medizinischen Vorteile einer Therapie mit Maviret in der Behandlung von Kindern mit chronischer Hepatitis C ab einem Alter von drei Jahren. Drei Punkte sind in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben.

Erstens. Die Therapie mit Maviret bietet sehr hohe Heilungsraten über alle Genotypen, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus und auch für schwer behandelbare Patientengruppen, wie beispielsweise eine Infektion mit Genotyp 3.

Zweitens. Mit unserer Wirkstoffkombination ist eine kurze Behandlungsdauer von acht Wochen bei der Mehrheit der pädiatrischen Patienten möglich, sowohl mit als auch ohne Vorbehandlung.

Drittens. Bei der Behandlung mit Maviret handelt es sich um einen optimierten und interaktionsarmen Therapieansatz von Kindern mit chronischer Hepatitis C, der nur einmal täglich eingenommen wird – und das in einer kindgerechten oralen Darreichungsform als Granulat. Zudem ist die Medikation gut verträglich.

Somit stellt Maviret für pädiatrische HCV-Patienten ab einem Alter von drei Jahren unabhängig vom Genotyp eine neue, hochwirksame, interferon- und ribavirinfreie Therapieoption dar, die in einer kindgerechten Darreichungsform nur einmal täglich gegeben wird und das bei den meisten Patienten in einer sehr kurzen Behandlungsdauer von nur acht Wochen. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, und nun freuen wir uns auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Köhler, für diese Einführung. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass seit 10:05 Uhr auch Herr Dr. Sabranski zugeschaltet ist, dass wir jetzt auch einen Kliniker unter uns haben. Meine erste Frage, einfach für das Grundverständnis und zur Einleitung in die Diskussion: Herr Dr. Sabranski, vielleicht können Sie uns einmal kurz darstellen, ob es Besonderheiten bei der Behandlung von Kindern von drei bis zwölf Jahren gibt, die, wie es gerade von Frau Köhler adressiert wurde, jenseits von ins Feld geführten Heilungsraten oder positiver Beeinflussung von Krankheitsverläufen, bezogen auf Darreichungsform etc. pp. von Relevanz sind. Auch das hat Frau Köhler angesprochen. Ich würde gerne von einem Fachmann und von Klinikern hören, welche Spezifika es gibt. Können Sie uns dazu etwas sagen?

Herr Dr. Sabranski (dagnä): Erste Frage: Können Sie mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr gut.

Herr Dr. Sabranski (dagnä): Wunderbar. – Mein Name ist Michael Sabranski, ich bin Infektiologe und spreche hier eigentlich im Auftrag der dagnä, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Behandlung HIV-Infizierter. Wir sind gebeten worden, eine Stellungnahme zu dem Präparat abzugeben. Ich muss gestehen, dass ich spezifisch zu Kindern nicht viel sagen kann. Ich behandle keine Kinder mit Hepatitis C. Es liegt dennoch auf der Hand, dass eine kürzere Therapiedauer und eine Darreichungsform, die eine andere darstellt als die großen Kapseln bzw. Tabletten, von erheblichem Vorteil für Kinder ist, die so ein Präparat über einen langen Zeitraum einnehmen müssen. Ich glaube, jeder, der einmal Patienten über einen längeren Zeitraum behandelt hat – beispielsweise dauert die Hepatitis-C-Therapie derzeit auch bei Erwachsenen acht bis zwölf Wochen –, weiß, wie schwierig es für viele Patienten ist, Tabletten mit einer Regelmäßigkeit einzunehmen, und ich denke, dass es für Kinder wesentlich schwieriger ist. Von daher ist es sicherlich von Vorteil, dass wir hier eine kürzere Therapiedauer und die Darreichungsform eines Granulats haben. Ich glaube, ich kann mit Fug und Recht behaupten, obwohl ich kein Pädiater bin, dass das sicherlich von Vorteil ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sabranski. – Dann gebe ich die Fragerunde frei. Wer möchte? – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Ich habe eine Frage zur Therapie der Kinder. Wir haben hier eine zVT festgelegt, in der die Wirkstoffe – – Das sind die ersten Kombinationen von den neueren, die hier von uns genannt sind. Bei den Kindern ist inzwischen auch Sofosbuvir/Velpatasvir bei allen Altersgruppen zugelassen. Was wird tatsächlich in der Klinik angewendet? Was ist augenblicklich am häufigsten und sinnvollsten? Gibt es Vorteile von dieser Kombination im Vergleich zu Ribavirin/Sofosbuvir?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage geht vermutlich wieder an Herrn Dr. Sabranski. Bitte schön.

Herr Dr. Sabranski (dagnä): Die Vorteile des jetzigen Präparates liegen ganz klar bei der etwas höheren Resistenzbarriere. Gerade beim Genotyp 3 gibt es durchaus Resistenzen. Ich nenne einmal ein Beispiel, die sogenannte Y93H, eine Resistenz, die beim Genotyp 3 bei der chronischen Hepatitis C auftreten kann. Da wird zum Beispiel Sofosbuvir, Velpatasvir nicht in der gleichen Art und Weise wirksam wie das Glecaprevir und Pibrentasvir oder das Maviret, das wir gerade besprechen. Da liegt auf jeden Fall ein Vorteil bei der Therapie.

Der zweite Vorteil ist die kürzere Therapiedauer, wie bereits erwähnt. Der dritte Vorteil wäre: Wenn Leute wiederholt Infektionen haben, was in der Praxis durchaus vorkommt, muss man auch Präparate wechseln. Man kann nicht immer mit demselben Präparat behandeln, weil zu befürchten ist, dass Resistenzen entstanden sind. So ist es wichtig, breitgefächerte Medikamente vorweisen und dem Patienten anbieten zu können. Wenn verschiedene Präparate vorliegen, gibt es hier einen klaren Vorteil.

Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass das Maviret oder Glecaprevir/Pibrentasvir auch bei jeglicher Form der Nierenerkrankung, vor allem der Niereninsuffizienz, einsetzbar ist. Hier gibt es also keine Einschränkung. Ob das eine große Rolle bei Kindern spielt, vermag ich nicht zu beurteilen, bei den Erwachsenen tut es das auf jeden Fall.

Ein weiterer Vorteil, den ich erwähnen möchte, ist, dass bei dem Genotyp 3, der besonders schwer zu behandelnde Genotyp der Hepatitis C, Sofosbuvir/Ribavirin über 24 Wochen in den Studien appliziert wurde. 24 Wochen sind fast ein halbes Jahr, während das Maviret nur acht bis 16 Wochen einzusetzen ist. Also, 24 Wochen eine Therapie mit Sofosbuvir/Ribavirin ist durchaus auch nebenwirkungsreich. Das Ribavirin hat erhebliche Nebenwirkungen, zum Beispiel eine Blutarmut, die bei Kindern durchaus belastend sein kann. Daher, denke ich, ist es von Vorteil, dass wir auf das Ribavirin bei diesem Genotyp verzichten können und dass wir eine deutlich kürzere Therapiedauer haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sabranski. – Eine Nachfrage von Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Meine Frage zielte aber auch auf die Abgrenzung, eigentlich mehr auf die Vergleichstherapie. Wir haben hier noch die ersten Kombinationen benannt, Ledipasvir/Sofosbuvir und Sofosbuvir/Ribavirin. Wir haben aber in beiden Altersgruppen, ich glaube, seit über einem Jahr Sofosbuvir/Velpatasvir zugelassen. In Abgrenzung dieser beiden: Werden diese alten Kombinationen überhaupt noch eingesetzt, oder ist bei den Kindern auch eher Sofosbuvir/Velpatasvir üblich? Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass Ledipasvir/Sofosbuvir bei den Erwachsenen gar nicht mehr eingesetzt wird, sondern die danach Kommenden oder relativ selten die neueren Wirkstoffkombinationen. Das hätte ich ganz gerne für die Kinder gewusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Dr. Sabranski. – Wir verstehen Sie nicht, Herr Dr. Sabranski, Sie müssten sich entmuten.

Herr Dr. Sabranski (dagnä): Ja, tatsächlich wird Sofosbuvir/Velpatasvir von der Europäischen Leberorganisation (EASL) nicht mehr für die Therapie der chronischen Hepatitis C empfohlen. Das liegt daran, dass es nicht pangenotypisch wirksam ist. Es gibt gewisse Genotypen, die damit nicht ausreichend behandelt werden. Das ist Punkt eins. Deshalb wird es nicht mehr empfohlen.

Das Maviret, dieses neue Präparat, ist sicherlich von der Wirksamkeit her bei einem Großteil der Patienten nicht wertvoller und hat keinen Vorteil gegenüber den anderen Kombinationen, aber was die Applikationsform angeht, nämlich kürzere Therapiedauer, bietet es einen Vorteil und bei bestimmten Patienten mit bestimmten Erkrankungen, wie zum Beispiel wie ich erwähnte, bei Nierenerkrankungen oder bestimmten Resistenzsituationen bei Hepatitis C ist es von Vorteil. Besser ist es nicht, das muss man ganz klar sagen, denn am Ende ist der Endpunkt die Heilung. Das tritt bei allen Präparaten gleichzeitig und gleich gut auf, das muss

man ganz klar sagen. Ein Vorteil ist hier, dass wir eine Möglichkeit haben, Patienten in besonderen Situationen erfolgreich zu behandeln. Das hätten wir nicht, wenn wir nur die Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir oder Sofosbuvir/Ledipasvir hätten. Das wäre dann nicht gewährleistet. Es würde Patientinnen und Patienten geben, die nicht ausreichend behandelt werden würden. Deshalb ist es wichtig, dass wir dieses zusätzliche Präparat zur Verfügung stehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sabranski. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe jetzt trotzdem noch eine Frage. Ich hatte Sofosbuvir/Velpatasvir eigentlich auch unter pangenotypisch abgespeichert. Ich dachte, nur das Sofosbuvir/Ledipasvir ist nicht pangenotypisch. Vielleicht können Sie das noch mal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Sabranski.

Herr Dr. Sabranski (dagnä): Sie haben vollkommen recht, es ist das Sofosbuvir/Ledipasvir, was nicht pangenotypisch wirksam ist. Sie haben recht, Sofosbuvir/Velpatasvir ist ebenfalls pangenotypisch wirksam, hat allerdings gewisse Schwächen bei gewissen Patienten mit dem Genotyp 3, insbesondere wenn bestimmte Resistenzen vorliegen. Da ist es nicht ausreichend wirksam, und es ist auch nur über drei Monate zu applizieren, im Gegensatz zu Maviret, was wir über zwei Monate applizieren. Sie haben vollkommen recht, da habe ich mich gerade vertan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Eine Nachfrage?

Frau Bickel: Ja. – Genau, das ist der Vorteil von Maviret. Das ist auch sehr wichtig, aber uns geht es wirklich um die Frage: Haben wir die zweckmäßige Vergleichstherapie, wie wir sie bestimmt haben, nämlich bei den Genotypen 1, 4, 5 und 6, wo wir nur Ledipasvir/Sofosbuvir benannt haben, und bei den Genotypen 2 und 3, wo wir nur Sofosbuvir und Ribavirin benannt haben, korrekt benannt, oder müsste man jetzt beispielsweise noch Ledipasvir/Velpatasvir mit hinzunehmen? Das ist eigentlich die Frage, die uns umtreibt.

Herr Dr. Sabranski (dagnä): Ich darf die Frage gerne beantworten. Ich sage Ihnen ganz klar: ja. Das hat mich auch ein wenig überrascht, dass das nicht aufgeführt worden ist, aber ich habe mich in meiner Stellungnahme auf die von Ihnen aufgeführte Vergleichstherapie bezogen und dazu Stellung genommen. Aber das kann ich ganz klar mit ja beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Wir haben bei dem Maviret das Problem, dass wir nur einarmige Studiendaten haben. Es ist dann schwierig, einen Zusatznutzen abzuleiten, vor allem gegen solche Therapien, die auch eine antivirale Therapie darstellen. Uns treibt wirklich die Frage um: Haben wir die zweckmäßige Vergleichstherapie richtig bestimmt? Das nehme ich jetzt so mit, dass Sie gesagt haben: Nein, wir müssten noch Ledipasvir und Velpatasvir ergänzen.

Herr Dr. Sabranski (dagnä): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Wenn es keine Fragen mehr gibt – es ist auch klar, wir sehen das Dossier, wir sehen die einarmige Studie, wir haben die Frage zweckmäßige Vergleichstherapie gerade erörtert, und das ist, glaube ich, die wichtige Frage. Wir haben von Herrn Sabranski gehört, was möglicherweise an kindgerechten Vorteilen durch die kürzere Applikationsdauer gegeben ist. Dann können wir die Fragerunde beenden. Es hat sich aber noch Herr Maaske von AbbVie gemeldet.

Herr Maaske (AbbVie): Ich wollte bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch ergänzen, dass Sofosbuvir/Velpatasvir erst für Kinder ab sechs Jahren zugelassen ist. Das heißt, da wäre quasi noch ein GAP für die Kinder von drei bis sechs Jahren, für die die Zulassung nicht besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön für diesen Hinweis. – Dann hätten wir es. Ich glaube, es gibt auch nichts mehr zu besprechen. Wer macht die Zusammenfassung, die relativ kurz ausfällt? – Frau Köhler, bitte schön.

Frau Dr. Köhler (AbbVie): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, vielen Dank, liebe Teilnehmer. – Die heutige Diskussion hat gezeigt, dass Maviret als pangenotypische ribavirin- und interferonfreie, direkt antivirale Therapie nun als neuer Standard bei pädiatrischen Patienten ab drei Jahren in der chronischen Hepatitis C anzusehen ist. Mit seiner guten Verträglichkeit und hohen Heilungsraten unabhängig vom Genotyp und Vorbehandlungsstatus deckt es den medizinischen Bedarf in dieser Patientengruppe ab. Dies wurde durch die DORA-Studie klar belegt. Der optimierte interaktionsarme Therapieansatz mit einer einmal täglichen Gabe von Glecaprevir und Pibrentasvir in einer kindgerechten oralen Darreichungsform als Granulat sowie die kurze Behandlungsdauer von nur acht Wochen bei der Mehrheit der Patienten unterstreichen den Stellenwert unseres Produktes in der Indikation der chronischen Hepatitis C. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Köhler, herzlichen Dank auch vor allen Dingen an Herrn Dr. Sabranski für die Beantwortung der Fragen. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist – Frau Bickel und Frau Wenzel-Seifert haben schon die Hauptfragestellung adressiert –, selbstverständlich im Nachgang zu diskutieren haben. Danke, dass Sie da waren, es war kurz, aber ich glaube, alles, was wesentlich ist, ist erörtert worden. Damit ist diese Anhörung beendet.

Wir machen um 10:57 Uhr mit Osimertinib, NSCLC, weiter. Danke schön und bis gleich für diejenigen, die weiter an den Anhörungen teilnehmen. Dem Rest einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:22

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-019 (Glecaprevir/Pibrentasvir)

Stand: März 2021

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

Glecaprevir/Pibrentasvir [Chronische Hepatitis C bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren]

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:

- Sofosbuvir (Beschluss vom 21.01.2021)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschluss vom 21.01.2021)

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 Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.
Ribavirin J05AB04 Rebetol Lösung	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 Leberdekomensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Fachinformation Rebetol Lösung zum Einnehmen Stand 09/2020)
Sofosbuvir J05AP08 Sovaldi	Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <i>Hinweis: Abschnitt 4.2: Für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche bestehen Dosierungsempfehlungen ausschließlich für die Infektion mit Genotyp 2 oder 3.</i> (Fachinformation Sovaldi Stand 07/2020)
Ledipasvir/ Sofosbuvir J05AP51 Harvoni	Harvoni wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <i>Hinweis: Abschnitt 4.2: Für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche bestehen Dosierungsempfehlungen ausschließlich für die Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6, sowie für die Infektion mit Genotyp 3 bei gleichzeitiger kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</i> (Fachinformation Harvoni Stand 06/2020)
Sofosbuvir/ Velpatasvir J05AP55 Epclusa	Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Fachinformation Epclusa Stand 08/2020)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interferon alfa-2b
L03AB05
IntronA

Chronische Hepatitis C: 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 Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

(Fachinformation IntronA Stand 09/2018)

Peginterferon alfa-2b
L03AB10
PegIntron

*(nicht in
Deutschland im
Vertrieb)*

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 Leberdekomensation 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 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 $< 2 \log_{10}$ 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 $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(SmPC PegIntron zuletzt aktualisiert 12/2018)

Peginterferon alfa-
2a
L03AB11
Pegasys

Chronische Hepatitis C:

Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren: Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter CHC, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert.

Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4).

(Fachinformation Pegasys Stand 11/2020)

Quellen: Fachinformationen, SmPC

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-019 (Glecaprevir/Pibrentasvir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Februar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	23

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHC	Chronische Hepatitis C
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCV	Hepatitis C Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische Hepatitis C* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 06.06.2019 durchgeführt, die Folgerecherchen am 20.02.2020 und 03./04.02.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1104 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2021 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) vom 21. Januar 2021

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):

Harvoni wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.01.2021):

Harvoni wird bei Kindern ab einem Alter von 3 bis <12 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2021 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) vom 21. Januar 2021

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. Juni 2020):

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.01.2021):

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern von 3 bis <12 Jahren angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im AWG identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine Systematischen Reviews im AWG identifiziert.

3.4 Leitlinien

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2021 [1].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu: Last Updated: August 27, 2020

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2010 to the present

LoE

- Recommendations are based on scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a Roman numeral (I, II, or III) representing the level of the evidence that supports the recommendation and a letter (A, B, or C) representing the strength of the recommendation.
- 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.

Empfehlungen

Recommendations for Monitoring and Medical Management of Children with HCV Infection

Recommendations for Monitoring and Medical Management of Children With HCV Infection	
RECOMMENDED	RATING 
Routine liver biochemistries at initial diagnosis and at least annually thereafter are recommended to assess for disease progression.	I, C
Appropriate vaccinations are recommended for children with chronic HCV infection who are not immune to hepatitis B virus and/or hepatitis A virus to prevent these infections.	I, C
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 infection.	I, B
Children with cirrhosis should undergo hepatocellular carcinoma (HCC) surveillance and endoscopic surveillance for varices per standard recommendations.	I, B
Hepatotoxic drugs should be used with caution in children with chronic HCV infection after assessment of potential risks versus benefits of treatment. Use of corticosteroids, cytotoxic chemotherapy, and/or therapeutic doses of acetaminophen are not contraindicated in children with chronic HCV infection.	II, C
Solid organ transplantation and bone marrow transplantation are not contraindicated in children with chronic HCV infection.	II, C
Anticipatory guidance about the potential risks of ethanol for progression of liver disease is recommended for adolescents with chronic HCV infection and their families. Abstinence from alcohol and interventions to facilitate cessation of alcohol consumption, when appropriate, are advised for all persons with chronic HCV infection.	I, C

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

Recommendations for Whom and When to Treat Among Children and Adolescents With HCV Infection	
RECOMMENDED	RATING 
Direct-acting antiviral (DAA) treatment with an approved regimen is recommended for all children and adolescents with HCV infection aged ≥ 3 years as they will benefit from antiviral therapy, regardless of disease severity.	I, B
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.	I, C

Hintergrundinformation:

HCV-related, advanced liver disease is uncommon during childhood. However, liver disease progresses over time within increasing fibrosis severity (Indolfi, 2019); (Mizuochi, 2018); (Bortolotti, 2008); (EPHCVN, 2005); (Resti, 2003). Although uncommon, cirrhosis occurs occasionally in children and adolescents (aged <18 years) with HCV infection. Children have a long life expectancy during which HCV complications may develop. Children and adolescents with HCV infection may also transmit the virus to others.

The high success rates with DAA regimens in adults with chronic HCV infection are increasingly being replicated in the pediatric population. Interferon and ribavirin exert general and pediatric-specific toxicities (eg, temporary growth impairment) that do not occur with DAA regimens. Additionally, interferon-based regimens have limited success in children and adolescents with genotype 1 or 4. Promising early and emerging clinical trial data evaluating DAA regimens in children and adolescents usher in the opportunity to expand use of these safe, well-tolerated, efficacious HCV therapies in the pediatric population. Treatment of children as young as 12 years is predicted to be very cost-effective with currently approved DAA regimens as well as those in clinical trials (Nguyen, 2019b). Another cost-utility analysis compared DAA treatment at age 6 versus delaying treatment until age 18. The researchers reported the incremental cost-utility ratio for early vs delayed DAA therapy was <\$12,000 per QALY gained. They concluded that treatment during early childhood is cost-effective and delaying therapy until early adulthood may result in increased lifetime risk of complications of late-stage liver disease (Greenway, 2019). FDA-approved DAA regimens are available for children aged 3 to <18 years with genotype 1, 4, 5 or 6 infection and for children aged 6 to <18 years with any HCV genotype

Referenzen:

- Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134:1900-1907.
- European paediatric hepatitis C virus network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1872-1879.
- Greenway E, Haines A, Ling SC, et al. Cost-utility analysis of treatment of chronic paediatric hepatitis C with new directacting antivirals [abstract 1619]. *The Liver Meeting 2019*. Boston, Massachusetts; 2019.
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko GM, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:477-487.
- Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2018;53:419-426.
- Nguyen J, Barritt AS, Jhaveri R. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr*. 2019;(207):90-96.
- Resti M, Jara P, Hierro L, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2003;70:373-377.

HCV Antiviral Therapy for Children and Adolescents, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)

Recommended regimens listed by age:		
Treatment-Naive or Interferon-Experienced Children and Adolescents Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis^a		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children aged ≥ 3 years with genotype 1, 4, 5, or 6	12 weeks	I, B
Combination of sofosbuvir/velpatasvir (weight-based dosing; see Table 2) for children aged ≥ 6 years or weighing ≥ 17 kg with any genotype	12 weeks	I, B
Combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with any genotype	8 weeks	I, B
^a Child-Pugh A		

Recommended regimens listed by age:		
DAA-Experienced Children and Adolescents, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis^a		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
Genotype 1: Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children and adolescents aged ≥ 3 years with prior exposure to an interferon (\pm ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>without cirrhosis</u>	12 weeks	I, C
Genotype 1: Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children and adolescents aged ≥ 3 years with prior exposure to an interferon (\pm ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>with compensated cirrhosis^a</u>	24 weeks	I, C
Genotype 4, 5, or 6: Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children and adolescents aged ≥ 3 years with prior exposure to an interferon (\pm ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a</u>	12 weeks	I, C
Genotype 1, 2, 4, 5, or 6: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (\pm ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>without cirrhosis</u>	8 weeks	I, C
Genotype 1, 2, 4, 5, or 6: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (\pm ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>with compensated cirrhosis^a</u>	12 weeks	I, C
Genotype 3: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (\pm ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis^a</u>	16 weeks	I, C

Genotype 1: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to NS3/4A protease inhibitors but <u>no NS5A inhibitor exposure</u> , without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	12 weeks	I, C
Genotype 1: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with prior exposure to an NS5A inhibitor but <u>no NS3/4A protease inhibitor exposure</u> , without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	16 weeks	I, C
^a Child-Pugh A		

Sarrazin C et al., 2018 [6], Sarrazin C et al., 2020 [5] und Zimmermann et al. 2018 [8].

AWMF-Leitlinie; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"

Zielsetzung/Fragestellung

Thema dieser Leitlinie sind die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C. Die Leitlinie fokussiert sich dabei auf die typischen Fragestellungen, wie sie in der Behandlung dieser Patienten auftreten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: 5 Jahre gültig.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine neue Recherche für den Abschnitt Kinder und Jugendliche. Der Recherchezeitraum wurde in der alten Leitlinie von 2010 nicht angegeben. Die Leitlinien-Erstellung der Leitlinie von 2010 wurde am 12.11.2007 begonnen und am 7.9.2009 formal abgeschlossen.



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

► Tab. 3 Formulierung in Abhängigkeit der Evidenz- und Empfehlungsgrade.

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

► Tab. 4 Konsensstärken bei Abstimmung auf der Konsensuskonferenz oder in Delphi-Runden.

starker Konsens	≥ 95 % Zustimmung
Konsens	≥ 75 bis 95 % Zustimmung
mehrheitliche Zustimmung	50 bis 75 % Zustimmung
kein Konsens	< 50 % Zustimmung

- Die Stärke der Empfehlung drückt sich in der standardisierten Formulierung aus (► Tab. 3) und richtete sich nach den folgenden Kriterien:
 - einer Nutzen-/Schaden-Abwägung zusammen mit
 - dem Evidenzgrad,
 - der vermuteten Patientenpräferenz sowie Konfidenz und Varianz derselben,
 - der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen und
 - den Kosten.
- Alle Empfehlungen mussten eine „soll“- , „sollte“- oder „kann“- Formulierung, die Angabe des Evidenz- (I–V) und des Empfehlungsgrades (A, B, 0), sowie die entsprechenden Literaturstellen enthalten und wurden so zur Abstimmung gestellt. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens klassifiziert. Der Evidenzgrad kann vom Empfehlungsgrad abweichen (das heißt eine A-Empfehlung bei Evidenzgrad II oder umgekehrt). Gründe wären zum Beispiel Inkonsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Patientenpräferenz etc. und sollten dann angegeben werden. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens (EK) klassifiziert.
- Bei einem starken Konsens konnte auf eine erneute Abstimmung verzichtet werden. Da die in die Empfehlungsstärke einfließenden Parameter nur implizit abgewogen wurden, soll die Konsensstärke die den einzelnen Faktoren zugrundeliegende Unsicherheit

ausdrücken. Bei jeder Empfehlung wurden der Evidenzgrad, die Konsensstärke und die Empfehlungsstärke angegeben.

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.
- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Empfehlungen

Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

EMPFEHLUNG 7.2.1

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 (I). #

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden (EK). #

Konsensstärke: 96 %, starker Konsens*

- * Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

Hintergrundinformation:

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C liegen für die Altersgruppe keine Daten vor. Da von einer hohen Chronifizierungsrate ausgegangen werden muss, sollte wie bei Erwachsenen vorgegangen werden.

Die Indikation zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion kann beim Nachweis einer positiven HCV-RNA unabhängig von der Höhe der Serumtransaminasen gestellt werden. Auch eine histologische Untersuchung ist bei somatischem Wohlbefinden und normalem sonografischem Befund nicht notwendig. Die Ansprechrate der Kinder mit normalen Transaminasen ist eher besser als mit pathologischen Werten, sodass normale Werte kein Argument gegen eine Behandlung darstellen [701, 702]. Die Behandlung kann aufgrund der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten dritten Lebensjahr begonnen werden. Dies steht einerseits im Zusammenhang mit dem Profil der unerwünschten Wirkungen und andererseits mit der Tatsache, dass bis zu diesem Alter eine gewisse Chance auf eine spontane Viruselimination besteht. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Rückfall-Rate bei erfolgreich behandelten Kindern mit einer persistierend negativen HCV-RNA über 6 Monate nach Abschluss der Behandlung extrem niedrig ist (Ib) [694, 705].

[...] Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde in einer Phase-2-Studie die Gabe des Kombinationspräparats aus Ledipasvir 45mg und Sofosbuvir 200mg einmal täglich untersucht [707]. Hierbei zeigten sich SVR-Raten von 99 Prozent (n = 89/90). Genotyp-1- Patienten wurden über 12 Wochen therapiert (n = 85). Genotyp-3- Patienten (n = 2) erhielten Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 24 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren abdominelle Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit,

Pyrexie, Husten und oropharyngeale Schmerzen. Bei keinem der Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Weitere Studien bei 3- bis 5-Jährigen laufen.

Referenzen:

- [694] Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G 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: 336–341
- [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
- [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
- [705] Kelly DA, Haber B, Gonzalez-Peralta RP et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 263–270
- [706] Leung DH, Yao B, Viani RM 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
- [707] Murray KF, Balistreri W, Bansal S 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

Indolfi G et al., 2018 [4].

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

Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper

Zielsetzung/Fragestellung

The objectives of this position paper are: to summarize the scientific evidence regarding treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in children performing a systematic review and meta-analysis on the topic; to provide an extensive description of the state of the art of direct-acting antivirals (DAAs) development in children; to assess the actual and future role of IFN-based treatments and of IFN-free DAAs combinations in the current and future dynamic clinical environment; to provide consensus and recommendations on treatment of chronic HCV infection in children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: europaweites Gremium mit Fachleuten aus Pädiatrie und Gastroenterologie (Patient*innenbeteiligung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Art der Abfrage der Interessenerklärungen unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu: formales Konsensusverfahren angewendet, Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from June 1, 2007 to June 1, 2017

LoE

- GRADE was used to classify LoE and GoR
- 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

- 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 (M14-748 EudraCT 2015-000111-41). The remaining authors report no conflicts of interest.

Current Treatment for Children

Table 2 shows the drugs currently approved by the EMA and the FDA for treatment of children with chronic HCV infection, including their indications, age-specific limitations, dosage, and routes of administration. Children younger than 12 years in the United States and Europe can be treated with the dual therapy of PEG IFN α -2a or -2b and ribavirin. Children with HCV genotypes 1 or 4 infection should be treated for 48 weeks, whereas the ones with genotypes 2 or 3 should be treated for 24 weeks (21,35–38).

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 μ g/m ² per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2b	3–18	1–6	1.5 μ g/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

21. Indolfi G, Guido M, Azzari C, et al. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1225–35.

35. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013–8.

36. Jara P, et al. Efficacy and safety of peginterferonalph2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142–8.

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.

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.

Empfehlungen

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.

Hintergrundinformation:

Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children Younger Than 12 Years

No IFN-free treatment option is yet available for children younger than 12 years infected with HCV. There is uncertainty about how to manage these children. In the past, most of the children who received the therapy were treated independently of the stage of HCV-related liver damage to cure the infection and prevent the unpredictable progression of the disease. On the contrary, the majority of the infected children did not receive treatment given the overall mild nature of HCV-related liver disease, the low efficacy of PEG IFN with ribavirin (especially for genotypes 1 and 4) and its burdensome safety profile. At present, the latter approach is even more justified, given the results of the DAAs combinations in older pediatric age cohorts and the preliminary results of the fixed-dose combination of ledipasvir/sofosbuvir in children aged 6 to 11 years (53). In this prospective, open-label, uncontrolled trial 90 patients had been enrolled and all were treated with ledipasvir (45 mg) and sofosbuvir 200mg once daily with a single tablet administered once daily for 12 weeks, except 1 genotype 1 treatment-experienced cirrhotic patient and 2 genotype 3 patients, who received 24 weeks of therapy. Eighty-six (96%) of the patients were infected by HCV genotype 1, and 2 each (2%) by HCV genotype 3 and 4. Eighteen (20%) were treatment-experienced and 2 had cirrhosis. Ninety-nine percent (89/90) of the children treated achieved SVR. One genotype 1a patient with cirrhosis relapsed at fourth follow-up visit. The most commonly reported adverse events were headache (19%), fever (17%), and abdominal pain (15%) (53).

In most cases treatment of children younger than 12 years could be postponed until the expected extension to the existing age indication for DAAs is granted. It is possible that the treatment could be warranted in isolated cases when there is a high clinical suspicion of advanced liver disease that is confirmed by a liver biopsy showing significant fibrosis (14,22,23,30). Such cases should be referred to a centre with experience in the treatment of children with chronic HCV infection and possible off-label use of DAAs should be considered.

Referenzen:

14. Bortolotti F, Verucchi G, Camma` C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900–7.

22. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C trial. *Hepatology* 2008;47:836–43.

23. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003;98:660–3.

30. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580–6.

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.

World Health Organization (WHO), 2018 [7].

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of these guidelines is to provide updated evidence-based recommendations on the care and treatment of persons with chronic hepatitis C virus (HCV) infection in terms of when to treat and what treatment to use in children, adolescents and adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der Version von 2016
- Repräsentatives Gremium: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from 1 June 2007 to 1 June 2017.

LoE (GRADE categories of quality of evidence)

- High: we are confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Moderate: we are moderately confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Low: we have limited confidence in the estimate of the effect and that the true effect may be substantially different
- Very low: we have very little confidence in the estimate of the effect and that the true effect is likely to be substantially different

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

- k.A.

Empfehlungen

Treatment of children 0–12 years of age

In children aged less than 12 years with chronic hepatitis C,* WHO recommends:

- **deferring treatment until 12 years of age**** (*conditional recommendation, low quality of evidence*)
- **treatment with interferon-based regimens should no longer be used*** (*strong recommendation, very low quality of evidence*).

* In those without cirrhosis or with only compensated cirrhosis

**Prior to approval of DAAs for children aged <12 years of age, exceptional treatment with interferon + ribavirin may be considered for children with genotype 2 or 3 infection and severe liver disease. This may include children at higher risk of progressive disease, such as with HIV coinfection, thalassaemia major and survivors of childhood cancer.

Hintergrundinformation:

Prior to regulatory approval of DAA's for use in children, the standard of care of adolescents and children infected with HCV was dual therapy with pegylated-interferon and ribavirin for 24 weeks for genotypes 2 and 3, and 48 weeks for genotypes 1 and 4 (109–117). This combination resulted in an SVR rate of around 52% in children infected with HCV genotypes 1 and 4, and 89% in those infected with HCV genotypes 2 and 3 (109, 110, 112, 114), but was associated with significant side-effects.

Trials are ongoing to evaluate pangenotypic DAA regimens in both adolescents (≥ 12 years) and children (aged 6–11 years). As of June 2018, in those younger than 12 years, the only licensed treatment options remain interferon with ribavirin as DAAs are not yet approved for use in younger children, and the Guidelines Development Group therefore formulated separate recommendations for adolescents and children. None of the recommended pangenotypic DAAs in these current guidelines (sofosbuvir/daclatasvir or sofosbuvir/velpatasvir) are yet approved for use in either adolescents and children, but this is anticipated in 2019, which would represent a major opportunity to advance treatment access (120, 121).

Summary of the evidence

Children (6–12 years)

Currently, the only licensed, approved treatment option for children younger than 12 years is pegylated-interferon α -2a or -2b injections with twice-daily ribavirin tablets, for 24 to 48 weeks depending on the HCV genotype (109–117). In genotype 1, the SVR of pegylated-interferon/ribavirin is suboptimal compared to DAAs; and only 52% in those with HCV genotype 1 and 4, but 89% in genotypes 2 and 3 (109–111, 114). Pegylated-interferon and ribavirin are associated with significant side-effects, and potentially irreversible post-therapy side-effects, such as thyroid disease, type 1 diabetes, ophthalmological complications and growth impairment (112, 114, 123–127). None of the DAAs are approved yet for use in children aged less than 12 years. There are two ongoing studies of half-dose sofosbuvir/ledipasvir in 90 treatment-naïve or -experienced children aged 6 to 12 years infected with HCV genotypes 1, 3 and 4, and sofosbuvir plus ribavirin in children aged 6 to 12 years (120).

Rationale for the recommendations

Deferral of treatment in children until 12 years

In children less than 12 years, the Guidelines Development Group recommended that treatment be deferred until they either reach 12 years or until DAA regimens are approved for those less than 12 years. Interferon-based regimens should no longer be used for either adolescents or children (except in situations where there is no alternative). The Guidelines Development Group recognized that the benefits of deferral far outweigh the small risk of progression of liver fibrosis during childhood, and the unpredictable rapid development of advanced liver disease in a few children (83, 129).

The key reasons for the current conditional recommendation to defer HCV treatment in children aged less than 12 years were as follows:

1. The low frequency of HCV-related liver disease in childhood. Only a small number of children experience significant morbidity that would benefit from early treatment.
2. The only available and approved regimen for this age group is pegylated-interferon/ ribavirin. This regimen has an overall low efficacy, a prolonged treatment duration (6–12 months), an inconvenient administration route (via injection), significant side-effects and high costs.
3. New, highly effective short-course oral pangenotypic DAA regimens are likely to become available for children <12 years in 2019.

Treatment with interferon should not be used

The key reasons for the current strong recommendation that interferon should not be used in children aged less than 12 years despite the very low quality of evidence were as follows:

1. The issues with interferon-containing regimens and ribavirin in children. These include long duration of treatment, limited efficacy and burdensome side-effects, including high rates of flu-like symptoms and haematological complications (anaemia, leukopenia and neutropenia), and several potentially irreversible side-effects, such as thyroid disease, type 1 diabetes, ophthalmological complications and impaired growth (112, 114, 123–127).
2. The imminent arrival of alternative DAA options. Preliminary trial data show much higher efficacy and safety of DAAs in children less than 12 years compared to interferon, as observed for adults and adolescents.
3. The low availability of interferon. Interferon is increasingly less available, especially in LMICs. It requires a cold chain, which makes delivery to scale less feasible.

Referenzen:

109. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838–55.
110. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):961–7.
111. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;41(5):1013–8.
112. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010;52(4):501–7.
113. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):142–8.
114. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827–31.

115. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):111–4.
116. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(11):1256–60.
117. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D'Antiga L, 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(12):1300–3.
118. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, 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(2):371–8.
119. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102–10.
120. Garrison K, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. abstract 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, accessed 18 July 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, 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(1, Suppl):S57–S58.
122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol*. 2017;66(1):S714–S715.
123. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):89–94.
124. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):304–10.
125. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):183–6.
126. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon alpha-2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes*. 2018;10(5):419–20.
127. Walzer N1, Flamm SL. Pegylated IFN- α and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009; 2:67–76.
128. 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):505–15.
129. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;28(5):1416–23.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2021) am 03.02.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees
2	(chronic AND (hepatitis NEAR/3 c)):ti,ab,kw
3	(HCV):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.02.2021

#	Suchfrage
1	"hepatitis c, chronic"[mh]
2	(((chronic[tiab]) AND hepatitis[tiab]) AND c[tiab])) OR (hcv[ti])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR

#	Suchfrage
	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]))))))))
5	(#4) AND ("2016/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.02.2021

#	Suchfrage
1	"hepatitis c"[majr]
2	("hepatitis c"[ti] OR HCV[ti]
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 ("2016/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

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]. 21.01.2021. Alexandria (USA): AASLD; 2021. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_January_21_2021.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) vom 21. Januar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4662/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) vom 21. Januar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4664/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562.pdf.
4. **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.
5. **Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion *Z Gastroenterol* 2020;58(11):1110-1131.
6. **Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neuman UP, Schirmacher P, H. S, et al.** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion: AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2018;56:756-838.
7. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [online]. Genf (SUI): WHO; 2018. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>.
8. **Zimmermann T, Jansen PL, Sarrazin C, Vollmar J, Zeuzem S.** S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; Leitlinienreport; AWMF-Register-Nr. 021-012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):e53-e115.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2021-B-019

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 23.02.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei
“Chronischer Hepatitis C-Virus-(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis <12 Jahren und einem
Körpergewicht von 12 bis <45 kg.“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Derzeit ändert sich gerade durch die Zulassung von neuen direkt antiviral wirkenden Medikamenten (direct antiviral agents, DAAs) für Kinder ab drei Jahren der Behandlungsstandard der chronischen Hepatitis C und damit auch die Versorgungspraxis (1;2). Das primäre Ziel der Therapie der Hepatitis-C-Infektion ist die Heilung der Erkrankung (Sustained Viral Response, SVR). Bisher lag das Therapieziel wegen fehlender Zulassungen von DDAs bei Kindern in einer Verhinderung der Progression der Krankheit zur Leberzirrhose und zum Leberversagen. Dazu wurden früher pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin verwendet (2). Die Behandlung mit nicht-pegyliertem Interferon ist seit der Einführung von pegyliertem Interferon obsolet. Jetzt wird mit der Verfügbarkeit von DAAs für Kinder ab drei Jahren vermutlich auch die Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferon-haltigen Therapien obsolet werden (1;2).

Da die Interferon-haltigen Therapien (Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin) mit relevanten Nebenwirkungen verbunden sind (Fieber, z. T. bleibende Wachstumsstörungen und psychische Störungen), entscheiden sich bei dem oft milden klinischen Verlauf der chronischen Hepatitis C bei Kindern der behandelnde Arzt und die Eltern mitunter gegen einen frühen Therapiebeginn. Die Interferon-haltige Standardtherapie im Kindesalter wurde bei geringer und nicht-progredienter Krankheitsaktivität also zurückgestellt. Dies ändert sich aber jetzt, da mit den DAAs wirksamere und gut verträgliche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, die das Ziel haben, die Krankheit dauerhaft zu heilen. Es ist das erklärte Ziel der WHO, die Hepatitis C bis 2030 zu eliminieren (3).

Die chronische Hepatitis C wird bei Kindern in Industrieländern fast ausschließlich vertikal übertragen, d. h. von der Mutter auf das ungeborene bzw. neugeborene Kind. Die Krankheitsprogredienz ist gering und oft findet sich histologisch eine milde Leberentzündung. Die Rate an der Entwicklung einer Leberzirrhose liegt bis zum Erwachsenenalter unter 5 % (4;5). Zudem kommt es bei 10–25 % der infizierten Kinder zu einer spontanen Viruselimination, die bei Genotyp 3 höher ist als bei Genotyp 1 (6).

Da die Symptomatik und Krankheitsprogression gering ausgeprägt ist und es bei bis zu einem Viertel der betroffenen Kinder zu einer spontanen Viruselimination kommt, fiel die Entscheidung nicht leicht, die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin einzuleiten. Aber bei aktiver Krankheit und zur Verhütung der Progression war diese Therapie (Ribavirin plus pegyliertes Interferon) noch Standard, da keine zugelassene Therapie mit DAAs für Kinder unter 12 Jahre zu Verfügung stand (7). Für Kinder ab drei Jahren steht aktuell kein pegyliertes Interferon mehr zur Verfügung, für Kinder ab fünf Jahren ist Peginterferon alpha-2a noch verfügbar.

Aktuell zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der Hepatitis C bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren

Ribavirin (Rebetol® 40 mg/ml Lösung) ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen, die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekomensation zeigen (8). Ribavirin darf nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden. Ribavirin kann in Kombination mit Peginterferon alpha-2a und neuerdings mit Sofosbuvir eingesetzt werden.

Interferon alfa-2b (IntronA®) ist, in Kombination mit Ribavirin, zugelassen zur Behandlung von Kindern im Alter von drei Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind (9). Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Mit der Einführung pegylierter Interferone wird dieser Wirkstoff als obsolet angesehen.

Peginterferon alfa 2a (Pegasys®) (10) ist ab fünf Jahren in Kombination mit Ribavirin (8) zur Behandlung der Hepatitis C bei Kindern zugelassen. Mit dieser Kombinationstherapie kann bei Kindern mit Genotyp 1 eine stabile Erfolgsrate (SVR) von etwa 50 % und bei Genotyp 2 und 3 von über 90 % der behandelten Patienten erreicht werden, bei Genotyp 4 lag die Erfolgsrate bei 60 % (11;12).

Direkte antivirale Wirkstoffe für Kinder

Harvoni®: Die Kombination 45 mg Ledipasvir und 200 mg Sofosbuvir (**45 mg/200 mg Filmtabletten**) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 x pro Tag) (13). Ab einem Körpergewicht von >35 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir).

Epclusa®: Die Kombination 200 mg Sofosbuvir und 50 mg Velpatasvir (**Epclusa® Filmtabletten**) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 x pro Tag) (14). Ab einem Körpergewicht von >30 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir).

Sofosbuvir (Sovaldi® Filmtabletten) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 Tablette pro Tag) (15). Die Dosis beträgt 200 mg Sofosbuvir, ab einem Körpergewicht von 35 kg werden 400 mg Sofosbuvir verabreicht. Sofosbuvir wird nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit Ribavirin verabreicht (8;15). Für Kinder und Jugendlichen ab drei Jahren, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Filmtabletten haben, sind orale Granulate von Sovaldi® erhältlich (150 mg oder 200 mg Granulat).

Die Kombination Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir wurde bei 3- bis 17-jährigen Patienten untersucht, wird aber wahrscheinlich nicht zur Zulassung eingereicht, da diese Kombination auch bei Erwachsenen nicht mehr eingesetzt wird (1;16).

Mit den aktuellen Zulassungen von DDAs bei kleinen Kindern sind heute DDAs bei Kindern wie bei Jugendlichen und Erwachsenen als Standardtherapie bzw. als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen (1;2).

Für Kinder ab drei Jahren sind die Kombinationstherapien Ledipasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin plus Sofosbuvir zugelassen und für Kinder ab sechs Jahren die Kombination Sofosbuvir plus Velpatasvir.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Chronischer Hepatitis C-Virus-(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis <12 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis <45 kg.“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C stehen jetzt auch für Kinder ab drei Jahren direkt wirkende antivirale Medikamente (DAAs) zur Verfügung. Sie machen die Interferon-basierten Therapien obsolet. Wie oben ausgeführt, wird die chronische Hepatitis C in den Industrieländern nahezu ausschließlich vertikal übertragen und ist selten. Da die zunächst wenig aktive und progrediente Erkrankung im Erwachsenenalter eine Leberzirrhose, ein Leberversagen oder ein hepatozelluläres Karzinom verursachen kann, ist eine frühe Eradikation anzustreben. Anders als bei der Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin, die mit relevanten Nebenwirkungen verbunden ist (Fieber, z. T. bleibende Wachstumsstörungen und psychische Störungen), werden die DAAs oral appliziert und ausgesprochen gut toleriert. Drei Wirkstoffkombinationen stehen aktuell zur Verfügung und die Heilungschancen sind mit über 95 % sehr gut und anhaltend. Somit hat sich das Behandlungskonzept der chronischen Hepatitis C bei Kindern geändert und entspricht dem von Erwachsenen mit dem Ziel einer frühen Eradikation der Krankheit.

Literatur:

1. Wirth S, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF: Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 2021; im Druck.
2. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al.: Addendum S3-Leitlinie: „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“, AWMF-Register-Nr.: 021/012: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2020/05/S3-Leitlinie-Hepatitis-C_Addendum_Konsultationsfassung_30.04.20.pdf (letzter Zugriff: 12. Februar 2021). Addendum: 4. April 2019; Konsultationsfassung vom 30. April 2020.
3. Kim NG, Kullar R, Khalil H, Saab S: Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal: Review of treatment in paediatrics. J Viral Hepat 2020; 27: 762-769.
4. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L et al.: Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. Hepatology 2008; 47: 836-843.
5. Guido M, Bortolotti F, Leandro G et al.: Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? Am J Gastroenterol 2003; 98: 660-663.
6. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C et al.: Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology 2008; 134: 1900-1907.
7. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Angeles Calzado M 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.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Rebetol® 40 mg/ml, Lösung zum Einnehmen“. Stand: September 2020.
9. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, 25 Mio. I.E./2,5 ml, Injektions- oder Infusionslösung“. Stand: September 2018.
10. Roche Pharma AG: Fachinformation „Pegasys®“. Stand: November 2020.
11. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. J Hepatol. 2010; 52: 827-831.

12. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA 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.
13. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Harvoni® Filmtabletten“. Stand: Juli 2020.
14. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Epclusa® Filmtabletten“. Stand August 2020.
15. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Sovaldi® Filmtabletten“. Stand Juni 2020.
16. Rosenthal P, Narkewicz MR, Yao BB et al.: Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir mini-tabs plus ribavirin for children aged 3-11 years with hepatitis C genotype 1a. Adv Ther 2020; 37: 3299-3310.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo
5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-019**

Kontaktdaten

Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg.

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei “
Chronischer Hepatitis C-Virus-(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis <12 Jahren
und einem Körpergewicht von 12 bis <45 kg?**

Aktuell können Kinder ab dem vollendeten dritten Lebensjahr mit den zugelassenen Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1 und 4) über 12 Wochen oder mit Sofosbuvir/Ribavirin (Genotyp 2 und 3) über 12 Wochen (Genotyp 3) oder 24 Wochen (Genotyp 2) behandelt werden. Ab dem 6. Lebensjahr steht zusätzlich Sofosbuvir/Velpatasvir (Therapiedauer 12 Wochen) für alle Genotypen zur Verfügung.

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

In spezialisierten Einrichtungen werden die Behandlungen indiziert. Ledipasvir/Sofosbuvir wird zwischen 17 und 35 kg mit 45/200 mg/Tag dosiert, über 35 kg wird die Erwachsenenendosis (90/400 mg) eingesetzt. Das gleiche gilt für Sofosbuvir in der Kombination mit Ribavirin (15 mg/kg x Tag). Sofosbuvir/Velpatasvir wird zwischen 17 und 30 kg mit 200/50 mg/Tag dosiert, darüber mit der Erwachsenenendosis (400/100 mg).

Laboruntersuchungen erfolgen unter der Therapie alle vier Wochen und 12 und 24 Wochen nach Therapieende.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von
„Chronischer Hepatitis C-Virus-(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis <12 Jahren
und einem Körpergewicht von 12 bis <45 kg.“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja,
welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Es gibt keine Unterschiede. Die Heilungschancen liegen bei guter Compliance bei über 98%. Bevorzugt eingesetzt werden Sofosbuvir/Ledipasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

Für die Medikamente liegen für die Altersgruppe Zulassungsstudien vor: die Zulassungen durch die EMA sind erfolgt.

Literatur:

Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, Wen J, Massetto B, Kersey K, Shao J, Garrison KL, Parhy B, Brainard DM, Arnon R, Gillis LA, Jonas MM, Lin CH, Narkewicz MR, Schwarz K, Rosenthal P. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology*. 2018 Dec;68(6):2158-2166. doi: 10.1002/hep.30123. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30070726 Clinical Trial.

Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, Mittal N, Massetto B, Brainard DM, Hsueh CH, Shao J, Parhy B, Narkewicz MR, Rao GS, Whitworth S, Bansal S, Balistreri WF. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):422-430. doi: 10.1002/hep.30830. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31220349

Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, Kelly DA, Nightingale S, Balistreri WF, Bansal S, Jonas MM, Massetto B, Brainard DM, Hsueh CH, Shao J, Parhy B, Davison S, Feiterna-Sperling C, Gillis LA, Indolfi G, Sokal EM, Murray KF, Wirth S. Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children Aged 3 to <12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):31-43. doi: 10.1002/hep.30821. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31222783

Jonas MM RR, Sokal EM et al. (2019) The Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Pediatric Patients Aged 6-<18 Years With Chronic Hepatitis C Virus Infection. In: AASLD: The Liver Meeting. 8. - 12. 11., Boston