



# 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):

Elbasvir/Grazoprevir

Vom 5. Mai 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss .....	14
6.	Anhang .....	19
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>23</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	23
2.	Bewertungsentscheidung.....	23
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2	Nutzenbewertung .....	23
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>24</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	25
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1	Stellungnahme der Merck Sharp & Dohme GmbH.....	31

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	36
5.3	Stellungnahme der Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	48
5.4	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	52
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>57</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	57
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63

## **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 Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier) wurde am 15. Dezember 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. Oktober 2021 hat Zepatier 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 12. November 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 Elbasvir/Grazoprevir mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Elbasvir/Grazoprevir 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 vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir 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 Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier) gemäß Fachinformation**

Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):**

Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4):

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elbasvir/Grazoprevir:**

Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir

#### 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.

---

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

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:

- zu 1. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Personen unter 18 Jahren sind Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b – jeweils in Kombination mit Ribavirin – zugelassen. Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei therapienaiven und bei vorbehandelten Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie – nur in Kombination mit Ribavirin und bei therapienaiven Personen nur bei Vorliegen einer Zirrhose – für Genotyp 3 zugelassen. Sofosbuvir ist bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 2 und 3 in Kombination mit Ribavirin zugelassen. Die Wirkstoffkombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir sind bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren pan-genotypisch zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vor. Im Anwendungsgebiet für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren liegen Beschlüsse zur Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 15. Februar 2018, zu Sofosbuvir vom 5. April 2018, zu Glecaprevir/Pibrentasvir vom 17. Oktober 2019, zu Sofosbuvir/Velpatasvir vom 1. April 2021 und zu Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir vom 7. April 2022 vor.
- 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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es lässt sich feststellen, dass Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, Ledipasvir/Sofosbuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden.

Bei noch nicht vorbehandelten Jugendlichen stellt die Kombination Peginterferon plus Ribavirin zwar noch eine Alternative zu den weiteren Wirkstoffkombinationen dar, findet jedoch keine vorrangige Empfehlung mehr. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem

Interferon wird nicht empfohlen. Die Vermeidung der Nebenwirkungen einer Interferon-haltigen Therapie (insbesondere Wachstumsverzögerung und Gewichtsverlust) ist im vorliegenden Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung, weshalb Peginterferone – obgleich zugelassen – nicht als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.

Die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir stellen für alle Jugendlichen im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren eine zweckmäßige Therapieoption dar, welche sich aufgrund der pangenotypischen Zulassung, hoher SVR-Raten sowie positiver Nebenwirkungsprofile in der Versorgung bewährt haben und auch sowohl von den Leitlinien als auch von klinischen Fachexperten als Standardtherapie angesehen werden. Darüber hinaus wurde für die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen seitens des G-BA für Patientinnen und Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5 oder 6 festgestellt.

Darüber hinaus steht die Therapieoption Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Verfügung. Aufgrund des erst kürzlich gefassten Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung, wird es jedoch als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Zusammenfassend werden somit die Optionen Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir und Ledipasvir/Sofosbuvir als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang war die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir nicht in den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten.

Unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation erachtet der G-BA es als sachgerecht, die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um die Option Sofosbuvir/Velpatasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten von Sofosbuvir/Velpatasvir in einer vergleichbaren Größenordnung wie die der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Glecaprevir/Pibrentasvir.

#### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elbasvir/Grazoprevir wie folgt bewertet:

Für Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 und 4 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren Ergebnisse der nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen, einarmigen Studie MK-5172-079 vor.

In die Alterskohorte der Studie wurden 22 Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (n=21) und 4 (n=1) ohne Leberzirrhose eingeschlossen.

In der Studie wurde die Mortalität, das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virological Response) als Endpunkt der Morbidität und Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

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.

#### Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde unter Elbasvir/Grazoprevir bei allen 22 Patientinnen und Patienten (100 %) erreicht. Die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 liegen in vergleichbaren Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren SVR12 und SVR 24 von ca. 93 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 1. April 2021). Für Glecaprevir/Pibrentasvir wurden für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren SVR12 von 90 – 98,3 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2021).

Große Effekte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie können daher nicht angenommen werden.

#### Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

#### Nebenwirkungen

In der Studie MK-5172-079 traten ein schwerwiegendes unerwünschte Ereignis (sUE) und keine Abbrüche aufgrund von UE auf.

#### Gesamtbewertung

Die vorgelegte einarmige Studie MK-5172-079 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) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde unter Elbasvir/Grazoprevir bei allen 21 Patientinnen und Patienten (100 %) erreicht. Die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es traten keine Todesfälle, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

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

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Zepatier mit der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem

Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet. Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4) die Wirkstoffkombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir oder Ledipasvir/Sofosbuvir bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung von Jugendlichen im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie MK-5172-079 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Ein Zusatznutzen von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Diese vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen für die hier relevante Altersgruppe sind aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung der neu gemeldeten Patientinnen und Patienten innerhalb eines 1-Jahres-Zeitraums mit bekanntem Alter, unklaren Anteilswerten von akuten HCV-Infektionen sowie der Nicht-Berücksichtigung noch nicht diagnostizierter bzw. nicht gemeldeter Fälle 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 Zepatier (Wirkstoff: Elbasvir/Grazoprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2022).

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

<b>Bezeichnung der Therapie</b>	<b>Dauer des Behandlungszyklus</b>	<b>Anwendung gemäß Fachinformation:</b>
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elbasvir/Grazoprevir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin	16 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	kann bei Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4-6 ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4-6 mit Zirrhose
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Jahren unabhängig vom HCV-Genotyp

### Behandlungsdauer

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elbasvir/Grazoprevir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin	1 x täglich + 2 x täglich für 16 Wochen	112	1	112
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße und Gewicht eines 12-Jährigen: 1,56 m und 47,1 kg; durchschnittliche Körpergröße eines 17-Jährigen: 1,74 m, durchschnittliches Körpergewicht: 67,0 kg)<sup>2</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Elbasvir/Grazoprevir</b>					
Elbasvir/Grazoprevir	50 mg/ 100 mg	50 mg/ 100 mg	1 x 50 mg/100 mg	84	84 x 50 mg/ 100 mg
<b>Elbasvir/Grazoprevir in Kombination mit Ribavirin</b>					
Elbasvir/Grazoprevir	50 mg/ 100 mg	50 mg/ 100 mg	1 x 50 mg/100 mg	112	112 x 50 mg/ 100 mg
Ribavirin	Patientinnen und Patienten 12 bis unter 13 Jahre				
	400 mg	800 mg	2 x 400 mg	112	224 x 400 mg
	Patientinnen und Patienten 17 bis unter 18 Jahre				
	400 bzw. 600 mg	1 000 mg	1 x 200 mg + 2 x 400 mg	112	112 x 200 + 224 x 400 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90 mg/ 400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/ 400 mg	56	56 x 90 mg/ 400 mg
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90 mg/ 400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/ 400 mg	84	84 x 90 mg/ 400 mg
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90 mg/ 400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/ 400 mg	168	168 x 90 mg/ 400 mg

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Glecaprevir/ Pibrentasvir	300 mg/ 120 mg	300 mg/ 120 mg	3 x 100 mg/ 40 mg	56	168 x 100 mg/ 40 mg
Glecaprevir/ Pibrentasvir	300 mg/ 120 mg	300 mg/ 120 mg	3 x 100 mg/ 40 mg	84	252 x 100 mg/ 40 mg
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400 mg/ 100 mg	400 mg/ 100 mg	1 x 400 mg/100 mg	84	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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Elbasvir/Grazoprevir 50/100 mg	28 FTA	8 666,97 €	1,77 €	0,00 €	8 665,20 €
Ribavirin 200 mg	112 FRA	538,89 €	1,77 €	36,00 €	501,12 €
Ribavirin 400 mg	56 FTA	538,89 €	1,77 €	25,04 €	512,08 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Glecaprevir/ Pibrentasvir 100/40 mg	84 FTA	14 995,30 €	1,77 €	0,00 €	14 993,53 €
Ledipasvir/Sofosbuvir 45/200 mg und 90/400 mg	28 FTA	14 995,30 €	1,77 €	0,00 €	14 993,53 €
Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg	28 FTA	9 996,95	1,77 €	0,00 €	9 995,18 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2022

### 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.

Die HCV-RNA-Testung ist nicht aufgeführt, weil davon auszugehen ist, dass diese regelhaft bei allen aktiven Therapien anfällt.

### **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 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 12. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 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 Elbasvir/Grazoprevir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 28. März 2022 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 26. April 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. März 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	5. April 2022 19. April 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):**

**Elbasvir/Grazoprevir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahre)**

Vom 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 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 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß dem Beschluss vom 15. Juni 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Elbasvir/Grazoprevir

Beschluss vom: 5. Mai 2022  
In Kraft getreten am: 5. Mai 2022  
BAnz AT 24.05.2022 B1

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Oktober 2021):

Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

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

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4):

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elbasvir/Grazoprevir:

Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4):

#### 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. Ergebnisse zu SVR in derselben Größenordnung

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-143) sofern nicht anders indiziert.

		wie bei entsprechender zweckmäßiger Vergleichstherapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

**Studie MK-5172-079** – nicht randomisierte, offene, einarmige Studie mit Elbasvir/Grazoprevir ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Alterskohorte 1 wurden 22 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C und den Genotypen 1 und 4 eingeschlossen.

### Mortalität

Studie MK-5172-079 Endpunkt	Elbasvir/Grazoprevir	
	N	HCV-GT 1 und 4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität <sup>a)</sup>	22	0 (0)

### Morbidität

Studie MK-5172-079 Endpunkt	Elbasvir/Grazoprevir	
	N	HCV-GT 1 und 4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
SVR12 <sup>b)</sup>	22	22 (100)
SVR24 <sup>b)</sup>	22	22 (100)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie MK-5172-079 Endpunkt	Elbasvir/Grazoprevir
<i>Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.</i>	

## Nebenwirkungen

Studie MK-5172-079 Endpunkt	Elbasvir/Grazoprevir	
	N	HCV-GT 1 und 4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UEs (ergänzend dargestellt)	22	18 (81,8)
SUEs	22	1 (4,5)
Abbruch wegen UEs	22	0 (0)

a) wurde über UEs erfasst.  
b) ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4)

ca. 10 – 17 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 Zepatier (Wirkstoff: Elbasvir/Grazoprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Elbasvir/Grazoprevir</i>	
Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen	25 995,60 €
<i>Elbasvir/Grazoprevir in Kombination mit Ribavirin</i>	
Elbasvir/Grazoprevir für 16 Wochen	34 660,80 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
+ Ribavirin für 16 Wochen	2 048,32 € - 2 549,44 €
Gesamt	36 709,12 € - 37 210,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie :	
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 8 Wochen	29 987,06 €
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 12 Wochen	44 980,59 €
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 24 Wochen	89 961,18 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 8 Wochen	29 987,06 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 12 Wochen	44 980,59 €
Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen	29 985,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
**Prof. Hecken**

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## 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)**  
**Elbasvir/Grazoprevir**  
**(neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahre)**

Vom 5. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 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 7. April 2022 (BAnz AT 12.05.2022 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß dem Beschluss vom 15. Juni 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Elbasvir/Grazoprevir**

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

Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

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

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elbasvir/Grazoprevir:

Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4):

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. Ergebnisse zu SVR in derselben Größenordnung wie bei entsprechender zweckmäßiger Vergleichstherapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine 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 geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Studie MK-5172-079 – nicht randomisierte, offene, einarmige Studie mit Elbasvir/Grazoprevir ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Alterskohorte 1 wurden 22 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C und den Genotypen 1 und 4 eingeschlossen.

Mortalität

Studie MK-5172-079 Endpunkt	Elbasvir/Grazoprevir	
	N	HCV-GT 1 und 4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität <sup>a</sup>	22	0 (0)

Morbidität

Studie MK-5172-079 Endpunkt	Elbasvir/Grazoprevir	
	N	HCV-GT 1 und 4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
SVR12 <sup>b</sup>	22	22 (100)
SVR24 <sup>b</sup>	22	22 (100)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie MK-5172-079 Endpunkt	Elbasvir/Grazoprevir

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Studie MK-5172-079 Endpunkt	Elbasvir/Grazoprevir	
	N	HCV-GT 1 und 4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UEs (ergänzend dargestellt)	22	18 (81,8)
SUEs	22	1 (4,5)
Abbruch wegen UEs	22	0 (0)

a wurde über UEs erfasst.

b ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-143), sofern nicht anders indiziert.



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

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4)

ca. 10 bis 17 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 Zepatier (Wirkstoff: Elbasvir/Grazoprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Elbasvir/Grazoprevir</i>	
Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen	25 995,60 €
<i>Elbasvir/Grazoprevir in Kombination mit Ribavirin</i>	
Elbasvir/Grazoprevir für 16 Wochen	34 660,80 €
+ Ribavirin für 16 Wochen	2 048,32 € – 2 549,44 €
Gesamt	36 709,12 € – 37 210,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 8 Wochen	29 987,06 €
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 12 Wochen	44 980,59 €
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 24 Wochen	89 961,18 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 8 Wochen	29 987,06 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 12 Wochen	44 980,59 €
Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen	29 985,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Elbasvir/Grazoprevir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://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 Delamanid (Aufhebung der Freistellung: Multiresistente pulmonale Tuberkulose,  $\geq 10$  kg)



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Delamanid (Aufhebung der Freistellung: Multiresistente pulmonale Tuberkulose, $\geq 10$ kg)

##### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Delamanid
- **Handelsname:** Delytba
- **Therapeutisches Gebiet:** Tuberkulose (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Novel Products GmbH
- **Orphan Drug:** ja

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach Aufhebung der Freistellung wegen Geringfügigkeit nach § 35a Abs. 1a SGBV

#### 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 2021-11-15-D-742)

#### Modul 1

(pdf 536,34 kB)

#### Modul 2

(pdf 516,48 kB)

#### Modul 3A

(pdf 895,85 kB)

#### Modul 3B

(pdf 949,41 kB)

#### Modul 4A

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Delamanid (Aufhebung der Freistellung: Multiresistente pulmonale Tuberkulose)  
(pdf 4,64 MB)

**Modul 4B**  
(pdf 2,99 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2022 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung G-BA**  
(pdf 1,93 MB)

**Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**  
(pdf 376,51 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2022
  - Mündliche Anhörung: 28.03.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 **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 Ärztesellschaften 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 **09.03.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Delamanid - 2021-11-15-D-742*). 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 28.03.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.03.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Anfang Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 28. März 2022 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GmbH	04.03.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	09.03.2022
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	07.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	09.03.2022

### 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
<b>Merck Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Herr Dr. Blaak	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Grüninger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Rettelbach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</b>						
Herr Prof. Dr. Rascher	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Wille	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</b>						
Herr Dr. Mauss	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Merck Sharp & Dohme GmbH**

Datum	04.03.2022
Stellungnahme zu	Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Am 12.11.2021 hat MSD Sharp &amp; Dohme GmbH (im Folgenden MSD genannt) für die Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) (ZEPATIER) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die pädiatrische Indikationserweiterung in folgendem Anwendungsgebiet:</p> <p>ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.</p> <p>EBR/GZR wird für pädiatrische Patienten mit CHC des Genotyps 1a, 1b oder 4 mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose (nur Child-Pugh A) ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg empfohlen.</p> <p>Das IQWiG merkt in Abschnitt 3.2.1 in Bezug auf die Behandlungsdauer folgendes an: „Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [3,20,21]. Für EBR/GZR kann die Behandlungsdauer für jugendliche Patientinnen und Patienten zusätzlich zu den vom pU veranschlagten 12 Wochen auch 16 Wochen – dann in Kombination mit RBV – betragen [...]“(1).</p> <p>Demnach ergibt sich die Anmerkung in Abschnitt 3.2.5 zu den Jahrestherapiekosten wie folgt: „[...] Es entstehen höhere Kosten als</p>	<p>Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:</p> <table border="1" data-bbox="1131 890 2067 1114"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Dauer des Behandlungszyklus</th> <th>Anwendung gemäß Fachinformation:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Elbasvir/Grazoprevir</td> <td>12 Wochen</td> <td>Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose</td> </tr> <tr> <td>Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin</td> <td>16 Wochen</td> <td>Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:	Zu bewertendes Arzneimittel			Elbasvir/Grazoprevir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose	Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin	16 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose
Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:											
Zu bewertendes Arzneimittel													
Elbasvir/Grazoprevir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose											
Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin	16 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose											

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p><i>vom pU angegeben, wenn zusätzlich eine Behandlung in Kombination mit RBV über 16 Wochen berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 3.2)(1).“</i></p> <p>In der nicht randomisierten, einarmigen, offenen Studie MK-5172A-079 wurden Kinder und Jugendliche ausschließlich 12 Wochen unabhängig von der Ausgangsviruslast behandelt. Sowohl die SVR12- als auch die SVR24-Gesamtraten betragen dabei 100 %(2).</p> <p>Eine Untersuchung mit einer Studiendauer von 16 Wochen und in Kombination mit Ribavirin erfolgte bei Kindern und Jugendlichen nicht.</p> <p>In der Fachinformation in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung wird darauf hingewiesen, dass die Behandlungsdauer mit ZEPATIER 12 Wochen beträgt. Bei dem Zusatz, dass eine Behandlung der Genotypen 1a und 4 über 16 Wochen plus Ribavirin bei einer Ausgangsviruslast von &gt; 800.000 IE/ml zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden sollte, wird darauf hingewiesen, dass diese Empfehlung für Erwachsene gilt da in Abschnitt 5.1. der Fachinformation sich ausschließlich Studien mit Erwachsenen, die die Behandlungsdauer über 16 Wochen plus Ribavirin untersucht haben, befinden(2).</p> <p>Demnach sind nach Erachten von MSD in Modul 3, Abschnitt 3.3 die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung als Obergrenze plausibel dargestellt.</p>	<p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.</p> <table border="1" data-bbox="1131 523 2067 801"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Behandlungsmodus</th> <th>Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr</th> <th>Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)</th> <th>Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><u>Zu bewertendes Arzneimittel</u></td> </tr> <tr> <td>Elbasvir/Grazoprevir</td> <td>1 x täglich für 12 Wochen</td> <td>84</td> <td>1</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin</td> <td>1 x täglich + 2 x täglich für 16 Wochen</td> <td>112</td> <td>1</td> <td>112</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Jugendliche im Alter zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4)</u></p> <table border="1" data-bbox="1131 933 2067 1232"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Elbasvir/Grazoprevir</i></td> </tr> <tr> <td>Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen</td> <td>25 995,60 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Elbasvir/Grazoprevir in Kombination mit Ribavirin</i></td> </tr> <tr> <td>Elbasvir/Grazoprevir für 16 Wochen</td> <td>34 660,80 €</td> </tr> <tr> <td>+ Ribavirin für 16 Wochen</td> <td>2 048,32 € - 2 549,44 €</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>36 709,12 € - 37 210,24 €</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>					Elbasvir/Grazoprevir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84	Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin	1 x täglich + 2 x täglich für 16 Wochen	112	1	112	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient	<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u>		<i>Elbasvir/Grazoprevir</i>		Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen	25 995,60 €	<i>Elbasvir/Grazoprevir in Kombination mit Ribavirin</i>		Elbasvir/Grazoprevir für 16 Wochen	34 660,80 €	+ Ribavirin für 16 Wochen	2 048,32 € - 2 549,44 €	Gesamt	36 709,12 € - 37 210,24 €
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr																																	
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>																																					
Elbasvir/Grazoprevir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84																																	
Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin	1 x täglich + 2 x täglich für 16 Wochen	112	1	112																																	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient																																				
<u>Zu bewertendes Arzneimittel:</u>																																					
<i>Elbasvir/Grazoprevir</i>																																					
Elbasvir/Grazoprevir für 12 Wochen	25 995,60 €																																				
<i>Elbasvir/Grazoprevir in Kombination mit Ribavirin</i>																																					
Elbasvir/Grazoprevir für 16 Wochen	34 660,80 €																																				
+ Ribavirin für 16 Wochen	2 048,32 € - 2 549,44 €																																				
Gesamt	36 709,12 € - 37 210,24 €																																				

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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. IQWiG. Nutzenbewertung-IQWiG Elbasvir-Grazoprevir. 2022.
2. MSD. Fachinformation ZEPATIER 2021.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	9. März 2022
Stellungnahme zu	Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen), Nr. 1293, A21-143, Version 1.0, Stand: 11.02.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Die Fixkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) wurde im Juli 2016 in Europa zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen zugelassen. Beide Wirkstoffe sind direkt antiviral aktiv, weisen aber unterschiedliche Wirkmechanismen und sich nicht überlappende Resistenzprofile auf. EBR ist ein Inhibitor des HCV-Proteins NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Zusammenbau des Virions erforderlich ist. GZR ist ein Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-kodierten Polyproteins notwendig und daher für die Virusreplikation essenziell ist (1).</p> <p>Die Kombination ist nur bei einer CHC vom Genotyp (GT) 1a, 1b oder 4 ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Child A) indiziert. Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen, bei CHC vom GT1a kann auch über 16 Wochen in Kombination mit Ribavirin (RBV) behandelt werden, und zwar zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von mehr als 800.000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (RAV: Resistance-associated variant), die die EBR-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern. Auch bei einer CHC vom GT4 kann die Behandlung auf 16 Wochen zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens bei einer Ausgangsviruslast von mehr als 800.000 IE/ml verlängert werden. RBV soll gewichtsadaptiert dosiert und auf zwei Dosen pro Tag verteilt gegeben werden (1).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Indikation von EBR/GZR wurde 2021 erweitert. Es ist jetzt auch für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zur Behandlung der CHC zugelassen (2). Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin mit direkt wirkenden Virustatika sind bei dieser Patientengruppe bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor (3). Die Indikationserweiterung ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens der Nutzenbewertung.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung 2.2., S. 6	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von EBR/GZR</p> <table border="1" data-bbox="331 699 1281 890"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 699 943 794">Indikation</th> <th data-bbox="943 699 1281 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 943 890">Jugendliche im Alter zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1 oder 4)</td> <td data-bbox="943 794 1281 890">LDV/SOF oder GLE/PIB</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Die ZVT des G-BA enthält auch Angaben zu den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von EBR/GZR gemäß Fachinformation (1) jedoch nicht empfohlen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; GLE: Glecaprevir; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p> <p>Die Kombinationen (Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) werden bei CHC mit GT1 und 4 in den</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1 oder 4)	LDV/SOF oder GLE/PIB	<p>Es lässt sich feststellen, dass Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, Ledipasvir/Sofosbuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden.</p> <p>Die Wirkstoffkombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir stellen für alle Jugendlichen im Alter zwischen 12 und &lt; 18 Jahren eine zweckmäßige Therapieoption dar, welche sich aufgrund der pangenotypischen Zulassung, hoher SVR-Raten sowie positiver Nebenwirkungsprofile in der Versorgung bewährt haben und auch sowohl von den Leitlinien als auch von klinischen Fachexperten als Standardtherapie angesehen werden. Darüber hinaus wurde für die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen seitens des G-BA für Patientinnen und Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5 oder 6 festgestellt.</p> <p>Darüber hinaus steht die Therapieoption Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Verfügung. Aufgrund des erst kürzlich gefassten Beschlusses zur frühen</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1 oder 4)	LDV/SOF oder GLE/PIB					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aktuellen Leitlinien empfohlen (4;5); aber auch Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) wird in Leitlinien als wirksam beschrieben (6;7). Diese Kombination wäre nach Auffassung der AkdÄ eine weitere Option für die ZVT.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt weder zum Vergleich von EBR/GZR mit der vom G-BA festgelegten ZVT noch zu der seiner Ansicht nach ebenfalls geeigneten Kombination SOF/VEL randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) vor. RCT zu EBR/GZR bei Jugendlichen, die Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs sein könnten, werden vom pU ebenfalls nicht vorgelegt. Zudem ergibt eine Nachrecherche des IQWiG keine weiteren geeigneten RCT.</p> <p>Als Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit EBR/GZR stellt der pU aus der Alterskohorte 1 der einarmigen Studie MK-5172-079 Ergebnisse für 22 Patienten zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit einer CHC dar.</p> <p>Auf Basis der von ihm vorgelegten Ergebnisse beansprucht der pU in seinem Dossier keinen Zusatznutzen für EBR/GZR.</p>	<p>Nutzenbewertung, wird es jedoch als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Zusammenfassend werden somit die Optionen Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/ Velpatasvir und Ledipasvir/Sofosbuvir als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Bislang war die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir nicht in den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten.</p> <p>Unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation erachtet der G-BA es als sachgerecht, die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um die Option Sofosbuvir/Velpatasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> <p>Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten von Sofosbuvir/Velpatasvir in einer vergleichbaren Größenordnung wie die der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Glecaprevir/Pibrentasvir.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung 2.3, S. 6	<p><b><u>Eingereichte Studien</u></b></p> <p>In der vom pU vorgelegten einarmigen Studie MK-5172-079 erhalten die Patienten eine Kombination aus 50 mg EBR + 100 mg GZR über zwölf Wochen (8;9).</p> <p>Die Alterskohorte I umfasst 22 Kinder und Jugendliche mit einer GT1- (95,5 %) oder GT4-Infektion (4,5 %). 63,3 % sind therapienaiv, 36,4 % sind vortherapiert (Interferon-basierte Therapien). Bei keinem liegt eine Leberzirrhose vor.</p> <p>Die Patienten werden über mindestens 24 Wochen nachverfolgt. Das ist für die Bewertung des virologischen Ansprechens ausreichend.</p> <p>Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmern mit GT1a und GT4 eine Ausgangsviruslast &gt; 800.000 IE/ml vorliegt (insgesamt bei 45,5 %). Bei diesen soll laut den Angaben in der Fachinformation eine Therapiedauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden, was aber in der Studie MK-5172-079 nicht der Fall war.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren Ergebnisse der nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen, einarmigen Studie MK-5172-079 vor.</p> <p>In die Alterskohorte der Studie wurden 22 Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (n=21) und 4 (n=1) ohne Leberzirrhose eingeschlossen.</p> <p>In der Studie wurde die Mortalität, das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virological Response) als Endpunkt der Morbidität und Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.</p> <p>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.</p>
IQWiG Dossier- bewertung	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Der pU stellt Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dar (siehe Tabelle 2). Daten zu den ZVT fehlen.</p>	<p>Die vorgelegte einarmige Studie MK-5172-079 ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
S. 24, Tab. 11	<p>Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, einarmige Studie: EBR/GZR</p> <table border="1" data-bbox="331 491 1283 1077"> <thead> <tr> <th colspan="2">Studie</th> <th>EBR/GZR</th> </tr> <tr> <th>Endpunktkategorie</th> <th>N</th> <th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Studie MK-5172-079</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Mortalität</b></td> </tr> <tr> <td>Gesamt mortalität<sup>a</sup></td> <td>22</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td>SVR12<sup>b</sup></td> <td>22</td> <td>22 (100)</td> </tr> <tr> <td>SVR24<sup>b</sup></td> <td>22</td> <td>22 (100)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Nebenwirkungen</b></td> </tr> <tr> <td>UEs (ergänzend dargestellt)</td> <td>22</td> <td>18 (81,8)</td> </tr> <tr> <td>SUEs</td> <td>22</td> <td>1 (4,5)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UEs</td> <td>22</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. wurde über UEs erfasst.                      b. ausreichend valides Surrogat für die patientenrelevanten Endpunkte Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.                      EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens) 1 Ereignis; N: Anzahl der in die Alterskohorte eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach</p>	Studie		EBR/GZR	Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	<b>Studie MK-5172-079</b>			<b>Mortalität</b>			Gesamt mortalität <sup>a</sup>	22	0 (0)	<b>Morbidität</b>			SVR12 <sup>b</sup>	22	22 (100)	SVR24 <sup>b</sup>	22	22 (100)	<b>Nebenwirkungen</b>			UEs (ergänzend dargestellt)	22	18 (81,8)	SUEs	22	1 (4,5)	Abbruch wegen UEs	22	0 (0)	<p>Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde unter Elbasvir/Grazoprevir bei allen 21 Patientinnen und Patienten (100 %) erreicht. Die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Es traten keine Todesfälle, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>
Studie		EBR/GZR																																				
Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)																																				
<b>Studie MK-5172-079</b>																																						
<b>Mortalität</b>																																						
Gesamt mortalität <sup>a</sup>	22	0 (0)																																				
<b>Morbidität</b>																																						
SVR12 <sup>b</sup>	22	22 (100)																																				
SVR24 <sup>b</sup>	22	22 (100)																																				
<b>Nebenwirkungen</b>																																						
UEs (ergänzend dargestellt)	22	18 (81,8)																																				
SUEs	22	1 (4,5)																																				
Abbruch wegen UEs	22	0 (0)																																				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsende; SVR24: anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 für Nutzen- und Schadenendpunkte in derselben Größenordnung wie diejenigen der ZVT LDV/SOF und GLE/PIB in den korrespondierenden einarmigen Studien. In allen Studien wurde ein dauerhaftes virologisches Ansprechen zwölf Wochen nach Therapieende bei <math>\geq 97,5\%</math> der Patienten erzielt und es traten weder Todesfälle noch Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf (10;11). Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist nur in der Studie zu EBR/GZR aufgetreten (Handfraktur, die aber als nicht therapiebedingt eingestuft wurde).</p> <p>Die Nutzen-Risiko-Relation der Kombination EBR/GZR erscheint im naiven, indirekten Vergleich so effektiv und verträglich wie die Kombinationen LDV/SOF und GLE/PIB. Wegen der geringen Patientenzahlen und des naiven, indirekten Vergleichs sind aber keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber den ZVT LDV/SOF und GLE/PIB möglich.</p>	
IQWiG Dossier-	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung 2.5, S. 9	<p>EBR/GZR bietet für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren mit einer CHC eine weitere Therapieoption für die GT1a, 1b und 4. Folgende Aspekte könnten für den Einsatz der Kombination klinisch relevant sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten</li> <li>• wahrscheinlich hohe Heilungsraten von bis zu 100 % (SVR12, anhaltendes virologisches Ansprechen zwölf Wochen nach Behandlungsende) über alle untersuchten Genotypen</li> <li>• nach bisherigen Erfahrungen bei Erwachsenen hohe Resistenzbarriere (keine Notwendigkeit zur Resistenztestung)</li> </ul> <p>Nachteile sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fehlende pangenotypische Wirksamkeit im Vergleich zu LDV/SOF (ausgenommen GT2), GLE/PIB und SOF/VEL.</li> <li>• kann anders als LDV/SOF und auch SOF/VEL nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) eingesetzt werden (6;7;12-14).</li> </ul> <p>Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG, dass sich anhand der vorgelegten einarmigen Studie MK-5172-079 für die Fragestellung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der ZVT bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit einer CHC ableiten lässt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung von Jugendlichen im Alter zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie MK-5172-079 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für das IQWiG ist die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis einarmiger Studien beim Vorliegen von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur ZVT unter bestimmten Bedingungen zwar möglich. Auch diese liegen hier aber nicht vor.	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für die Wirkstoffkombination EBR/GZR übereinstimmend mit dem IQWiG nach den Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung für die Fragestellung keinen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT.</p> <p>Dass mit EBR/GZR eine weitere Therapieoption für eine RBV-freie Behandlung der CHC (GT 1 und 4 mit/ohne kompensierte Zirrhose) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren zur Verfügung steht, die auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann, ist aus klinischer Sicht zu begrüßen.</p>	Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

### Literaturverzeichnis

1. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2021.
2. Europäische Kommission: Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. Oktober 2021 bis 31. Oktober 2021: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2021:478:FULL&from=EN>. (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). Amtsblatt der Europäischen Union 2021; 64: C 478/1-478/7 2021.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Rebetol® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen". Stand: Oktober 2021.

4. Yu ML, Chen PJ, Dai CY et al.: 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: Part (II) special populations. J Formos Med Assoc 2020; 119: 1135-1157.
5. Indolfi G, Fischler B, Gonzalez-Peralta RP et al.: Comparison of recommendations for treatment of chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: a position paper of the federation of international societies of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70: 711-717.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Addendum "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion": [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/021\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs-\\_und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-012addl\\_S3-Hepatitis-C-Virus\\_HCV-Infektion\\_Addendum\\_2020-11.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-012addl_S3-Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_Addendum_2020-11.pdf) (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). AWMF-Register-Nummer: 021/012, Stand: Juni 2020.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion": [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-012l\\_S3\\_Hepatitis-C-Virus\\_HCV-Infektion\\_2018-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf) (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). AWMF-Register-Nummer: 021/012, Stand: März 2018.
8. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003006-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003006-16). Letzter Zugriff: 23. Februar 2022.
9. European Medicines Agency (EMA): Zepatier® – Elbasvir/Grazoprevir: EPAR (Assessment Report, CHMP extension of indication variation assessment report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zepatier-h-c-004126-ii-0029-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zepatier-h-c-004126-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). EMA/564993/2021, Procedure No. EMEA/H/C/004126/II/0029. 16. September 2021.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Geltende Fassung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15\\_Geltende-Fassung\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_nAWG\\_D-304.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15_Geltende-Fassung_Ledipasvir-Sofosbuvir_nAWG_D-304.pdf) (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). Berlin, 15. Februar 2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Geltende Fassung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre): [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17\\_Geltende-Fassung\\_Glecaprevir-Pibrentasvir\\_nAWG\\_D-441.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17_Geltende-Fassung_Glecaprevir-Pibrentasvir_nAWG_D-441.pdf) (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). Berlin, 17. Oktober 2019.
12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2021.
13. Gilead Sciences Ireland UC: Fachinformation "Harvoni® 90 mg/400 mg, 45 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: August 2021.

14. Gilead Sciences Ireland UC: Fachinformation "Epclusa® 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2022.

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

Datum	09.03.2022
Stellungnahme zu	Zepatier® (Elbasvir/Grazoprevir, neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahren)
Stellungnahme von	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)  Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Mauss Nürnberger Str. 16 10789 Berlin  Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: <a href="mailto:verein@dagnae.de">verein@dagnae.de</a>  <a href="http://www.dagnae.de">www.dagnae.de</a>

## 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>Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist wie häufig ein Nachzügler im Vergleich zur medizinischen Entwicklung bei Erwachsenen. An chronischer Hepatitis C erkrankte Kinder sind in Deutschland eine kleine Patientengruppe, die in aller Regel unter der Geburt infiziert wurde. Eine auf Interferon basierende Therapie ist auch für diese Gruppe als überholt anzusehen. Eine Interferon-freie Therapie mit „direct acting antivirals“ ist der Therapiestandard. Inzwischen sind entsprechend der Therapie für Erwachsene die pangenotypischen Regime Sofosbuvir/Velpatasvir und Glecaprevir/Pibrentasvir für Kinder und Jugendliche zugelassen. Damit schließt Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) keine Therapielücke, sondern erweitert nur die vorhandenen Therapieoptionen bei vergleichbarer Wirksamkeit durch ein auf die Genotypen 1 und 4 reduziertes Regime.</p> <p>Die Daten der nicht kontrollierten, einarmigen Studie sind schlüssig und entsprechen den Ergebnissen für Erwachsene. Die kleinen Patientenzahlen sind der Realität geschuldet.</p>	<p>Es lässt sich feststellen, dass Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, Ledipasvir/Sofosbuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden.</p> <p>Bei noch nicht vorbehandelten Jugendlichen stellt die Kombination Peginterferon plus Ribavirin zwar noch eine Alternative zu den weiteren Wirkstoffkombinationen dar, findet jedoch keine vorrangige Empfehlung mehr. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon wird nicht empfohlen. Die Vermeidung der Nebenwirkungen einer Interferon-haltigen Therapie (insbesondere Wachstumsverzögerung und Gewichtsverlust) ist im vorliegenden Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung, weshalb Peginterferone – obgleich zugelassen – nicht als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.</p> <p>Zusammenfassend werden somit die Optionen Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/ Velpatasvir und Ledipasvir/Sofosbuvir als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung von Jugendlichen im Alter zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-</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>Eine weitere Therapieoption mit Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®) würde die Behandlungsoptionen der chronischen Hepatitis C für Kinder und Jugendliche ergänzen, ist aber auf Grund der bereits zugelassenen pangenotypischen Therapien nicht alternativlos.</p> <p>Die Bewertung durch das IQWiG ist sachlich richtig und Bedarf nur der gesundheitspolitischen Einordnung.</p>	<p>vergleichenden Studie MK-5172-079 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</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

#### 5.4 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	09. März 2022
Stellungnahme zu	Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2022 eine Nutzenbewertung für Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier) von Merck Sharp &amp; Dohme B.V. veröffentlicht.</p> <p>Elbasvir/Grazoprevir ist zugelassen im neuen Anwendungsgebiet für Jugendliche im Alter zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an und folgt damit der Einschätzung des Herstellers im Dossier.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich 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, 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</p>	<p>Die Ausführungen zum allgemeinen Verfahren des G-BA werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Literaturverzeichnis

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Elbasvir/Grazoprevir**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 28. März 2022

von 14:30 Uhr bis 14:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Blaak

Frau Grüninger

Frau Rettelbach

Frau Walz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Mauss

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen – erneut für diejenigen, die den ganzen Tag schon dabei sind – im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Anhörungstag am Montag. Wir sind bei der chronischen Hepatitis C bei einem neuen Anwendungsgebiet von Elbasvir/Grazoprevir, jetzt für Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 15. Februar 2022. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Dr. Mauss von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, der dagnä, sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für MSD Sharp & Dohme, sind zugeschaltet Herr Dr. Blaak, Frau Grüninger, Frau Rettelbach und Frau Walz, für die dagnä Herr Dr. Mauss, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Rascher und Herr Dr. Wille sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der bei diesem schönen Wetter nichts Besseres zu tun hat, als dieser Anhörung beizuwohnen? – Nein, kein zugelaufener Gast; wir sind unter uns.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung zu adressieren. Anschließend würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Frau Rettelbach, bitte.

**Frau Rettelbach (MSD):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir auch in diesem Verfahren auf unsere Sicht der Dinge eingehen können. Wie das bei uns üblich ist, möchte ich zunächst meine Kollegen vorstellen. Das ist zum einen Frau Grüninger, die als Vertreterin von HTA das Dossier erstellt hat, Frau Walz, Managerin Market Access, und Herr Blaak, unser Kollege von Medical Affairs. Ich bin Anja Rettelbach und koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Elbasvir/Grazoprevir wird – Sie haben es eingangs gesagt – zur Behandlung der chronischen Hepatitis C angewendet. Das ist im deutschen Versorgungsalltag bereits eine langwierige und wichtige Therapieoption für Erwachsene. Diesem Verfahren liegt eine Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zugrunde. Die Zulassung und auch die Nutzenbewertung stützen sich auf Daten der nicht randomisierten, nicht vergleichenden offenen multizentrischen klinischen Phase-IIb-Studie MK-5172-079. In dieser Studie wird eine Heilungsrate von 100 Prozent erzielt. Alle 22 Patienten erreichten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen zu Woche 12 und zu Woche 24, nach Ende der Therapie. Dabei traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Elbasvir/Grazoprevir auf. Kein Patient verstarb oder brach die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab.

Veröffentlichte Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur zVT legen nahe, dass sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Elbasvir und Grazoprevir sowie der zVT keine wesentlichen Unterschiede für die betrachteten Patientenpopulationen ergeben. Pädiatrische Studien stellen immer eine besondere Herausforderung in Bezug auf die der frühen Nutzenbewertung zugrunde liegenden Methodik dar. Das ist auch in diesem Verfahren der Fall. Aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns lässt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet gegenüber der zVT daher kein Zusatznutzen ableiten. Wir möchten aber festhalten, dass Elbasvir/Grazoprevir für die Jugendlichen und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen Hepatitis C

der Genotypen 1 oder 4 eine hochwirksame, sehr gut verträgliche Therapieoption darstellt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für diese Einführung. – Fragen, bitte! – Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ein kurzer Kommentar und dann eine Frage. In den letzten Jahren wurden auch von anderen pharmazeutischen Unternehmen lobenswerterweise bei Kindern die direkten antiviralen Wirkstoffe zur Behandlung und Eradikation der chronischen Hepatitis C zugelassen. Wir können jetzt Gott sei Dank auf Interferon-haltige Therapieregime verzichten. Die neuen Wirkstoffe haben eine hohe Ansprechrage; das haben Sie gerade dargestellt. Leider gibt es keine Daten zu Vergleichstherapien. Das ist auch schwierig, wenn man eine 100-prozentige Responserate hat.

In der Literatur habe ich gelesen, dass die Studie an Kindern von 3 bis 11 Jahren vorgenommen worden ist. Herr Wirth hat in einem Übersichtsartikel einen Kongressbericht kommentiert. Da waren es 49 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis unter 18 Jahren. Davon haben alle sehr gut angesprochen. 81 waren therapienaiv, 96,5 Prozent hatten Genotyp 1a oder 1b. Kommt auch noch eine Zulassung für die kleineren Kinder? Denn das wäre nötig, wenn wir die Kleinen behandeln. Wir haben Alternativpräparate, aber der Vorteil dieses Produktes ist die einmalige Gabe pro Tag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Ich gebe die Frage weiter an den pU.

**Frau Walz (MSD):** Vielen Dank, Herr Rascher, für die Frage. Sie haben recht, wir haben Studiendaten für Kinder ab 3 Jahren. Allerdings haben wir bei der EMA erst ab 12 Jahren eingereicht. Inwiefern noch etwas kommt, ist eine globale Entscheidung. Dazu kann ich momentan leider keine Aussage machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Walz. – Weitere Fragen? – Herr Wille, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Uns ist noch aufgefallen, dass in der Zulassung für das Mittel bei den Virussubtypen 1a und 4 eine Kombination mit Ribavirin und möglicherweise eine Verlängerung der Therapiedauer über 16 Wochen zumindest in Betracht gezogen werden soll. Das spielt bei den Ergebnissen, die hier gefunden worden sind, glücklicherweise keine Rolle. Aber da wäre meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wird das auch für diese Patientengruppe noch in Erwägung gezogen, oder laufen entsprechende Studien, die diese Vorgaben oder Empfehlungen der Fachinformation berücksichtigen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wille. – Was sagt der pU dazu? – Herr Blaak.

**Herr Dr. Blaak (MSD):** Es ist in der Tat so, dass die Zulassung für Elbasvir/Grazoprevir bei Erwachsenen etwas anders aussieht. Bei Genotyp 1a mit hoher Viruslast, auch mit entsprechenden Resistenzen ist die Empfehlung, 16 Wochen plus Ribavirin zu behandeln. Bei der Kinderzulassung ist das anders. Alle Kinder wurden 12 Wochen behandelt, ohne Ribavirin, ausschließlich mit Elbasvir und Grazoprevir. Alle haben zu 100 Prozent angesprochen, also mit einer SVR von 100 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blaak. – Herr Wille, eine Nachfrage.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ist das tatsächlich die offizielle Zulassung für Kinder? Denn das habe ich in der Fachinformation, die mir vorliegt, noch nicht gesehen. Vielleicht ist die auch nicht die aktuellste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Blaak.

**Herr Dr. Blaak (MSD):** Die Zulassung ist in der Tat so, dass Kinder nur 12 Wochen behandelt werden, ohne Ribavirin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist das okay, Herr Wille? – Okay. Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Ich habe eine Frage zum Stellenwert dieser Kombination nicht nur bei Kindern und Jugendlichen, sondern auch bei Erwachsenen. Wir haben immerhin zwei Kombinationen, die pangenotypisch wirken. In diesem Fall haben wir eine Begrenzung auf Genotyp 1 und 4. Das ist ähnlich wie bei Ledipasvir/Sofosbuvir, wo wir auch eine Begrenzung auf bestimmte Genotypen haben. Insofern die Frage: Wie hoch ist der Stellenwert? Greift man nicht eher auf die pangenotypisch wirkenden Kombinationen zurück – das wäre eine Frage an die Kliniker –, zumindest bei therapienaiven Patienten? Der Vorteil dieser Kombination – so habe ich das in dem letzten Verfahren gelernt, auch wenn das da nicht so richtig adressiert worden ist – ist die Wirksamkeit bei niereninsuffizienten Patienten. Das dürfte bei Jugendlichen nicht die ganz große Rolle spielen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Mauss, bitte.

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** In Sachen Niereninsuffizienz hat sich inzwischen etwas geändert. Sofosbuvir kann auch bei niereninsuffizienten Patienten eingesetzt werden. Insofern hat sich da ein erfreulicher Fortschritt ergeben. Man hat nicht mehr die Einschränkung bei einer pangenotypischen Therapie. Dann gäbe es auch noch Glecaprevir/Pibrentasvir für niereninsuffiziente Patienten. Das heißt, Sie haben recht. Deutschland ist ein bisschen einzigartig weltweit für MSD, weil sich das Produkt über die Preisgestaltung im Markt gehalten hat. Es ist gut verträglich, es ist bei den Genotypen eingeschränkt, und es ist in anderen Ländern verdrängt worden. In Deutschland ist es noch präsent. Es hat dadurch seinen Platz, dass es vor allem in dem Segment 1b eine sehr gute Wirkung hat. Das deckt es gut ab.

Bei den Kindern ist es so, dass wir sowohl für Jugendliche und ältere Kinder – um die geht es jetzt – als auch für kleinere Kinder ab 3 Jahren – das wurde vorhin schon erwähnt – zwei zugelassene pangenotypische Regime haben, was eigentlich eine gute Basis ist. Ich persönlich habe nichts dagegen, wenn ein weiteres Produkt dazukommt, aber es stößt nicht in eine Lücke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mauss. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank!)

Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Eine kurze Bemerkung zum Zulassungsstatus. Die beiden pangenotypische Präparate sind für Kinder ab 3 Jahren zugelassen, das andere, Sofosbuvir/Velpatasvir, ist, soviel ich weiß, erst ab 6 Jahren zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rascher. – Frau Wenzel-Seifert, okay?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja!)

Frau Schütt, GKV.

**Frau Dr. Schütt:** Guten Tag! Ich habe eine Frage bezüglich der Fachinformation und der Zulassung, was vorhin schon gefragt wurde. Ich habe es noch nicht ganz verstanden. Sie haben gesagt, dass das bei Kindern grundsätzlich 12 Wochen lang ohne Ribavirin angewendet wurde. Wird die Fachinformation dementsprechend angepasst werden? Im Moment ist der Wortlaut der Fachinformation anders. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schütt. – Wer macht das vom pU?

**Frau Walz (MSD):** Danke für Ihre Nachfrage. Im Moment ist die Fachinformation schon auf dem aktuellen Stand. Es ist vielleicht nicht sofort ersichtlich, weil es eine kleine Fußnote ist. Diese Fußnote bezieht sich nur auf die Erwachsenen. Das heißt, wenn man die

Fachinformation ohne die Fußnote liest, könnte man meinen, dass das mit Ribavirin auch so ist. Aber die Studienlage ist, dass man die 12 Wochen untersucht hat. Es war eine SVR-Rate von 100 Prozent. Das ist so in der Fachinformation abgedeckt. Die Einschränkung wäre nur, wenn es zum Beispiel die höhere Viruslast bei Erwachsenen wäre. Aber das haben wir bei Kindern nicht, da in der Studie auch bei höheren Viruslasten eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

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

(Frau Dr. Schütt: Ja, danke sehr!)

Frau Nink vom IQWiG.

**Frau Nink:** Ich hatte die gleiche Frage wie Frau Schütt, weil sich das aus unserer Sicht aus der Fachinformation so nicht ergibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Kritik? – Herr Dr. Mauss.

**Herr Dr. Mauss (dagnä):** Ich habe gerade geschaut, ob ich einen Aussetzer hatte. Aber Eplusa ist tatsächlich ab 3 Jahren zugelassen, mit einem Granulat, damit Kinder es besser zu sich nehmen können, wenn sie keine Tabletten schlucken. Das war jetzt mein Fehler.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Keine weiteren Fragen mehr? – Da gibt es, glaube ich, auch nicht viel zu diskutieren. Möchte der pU noch zwei, drei zusammenfassende Bemerkungen machen? – Frau Rettelbach.

**Frau Rettelbach (MSD):** Vielen Dank. – ich möchte ganz kurz am Ende die Möglichkeit ergreifen, etwas zu sagen. Wir hatten die Möglichkeit, die Irrungen und Wirrungen unserer Fachinformation klarzustellen. Die Diskussion hat sich schon dafür gelohnt, dass wir die Gelegenheit hier nutzen konnten, auch um darzustellen, dass es sich bei Elbasvir/Grazoprevir um eine zusätzliche Therapieoption für diese Kinder und Jugendlichen handelt, die hochwirksam und sehr gut verträglich ist.

Mir liegt aber noch eine ganz andere Sache am Herzen. Ich habe das AMNOG als lernendes System erlebt. Die Studien bei Kindern und Jugendlichen, die den Anforderungen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung genügen, sind kaum durchführbar, Gott sei Dank, weil nicht so viele Kinder erkranken. Wir, MSD, stehen natürlich zu unserer ethischen Verantwortung, wir machen diese Studien und stellen uns der Herausforderung bei der frühen Nutzenbewertung, selbst wenn aufgrund der Limitation dieser Studien sicherlich kein Zusatznutzen nachweisbar ist. Aber vielleicht lässt sich in Zukunft ein Weg finden, den Besonderheiten dieser klinischen Studien auch an Kindern in der frühen Nutzenbewertung mehr Rechnung zu tragen. Das wäre super. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. Sie wissen, wir haben in der einen oder anderen Situation schon Evidenztransfers vorgenommen. Nur ist das hier schwierig, weil wir in der Erwachsenenpopulation keinen Zusatznutzen hatten. Das sei jedoch nur am Rande bemerkt. Wir sind uns der Limitation bei Kinderstudien durchaus bewusst und versuchen, wenn es irgendwelchen Honig zu saugen gibt, zu antizipieren. – Ich bedanke mich bei Ihnen allen.

Damit sind wir am Ende dieser Anhörung und auch am Ende des heutigen Anhörungstages. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:48 Uhr

## **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-338-z Elbasvir/Grazoprevir**

Stand: Oktober 2021

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

**Elbasvir/Grazoprevir  
chronische Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen [12 bis < 18 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 Übersicht „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 im Anwendungsgebiet Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren:

- Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 01.04.2021)
- Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 17.10.2019)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 15.02.2018)
- Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 05.04.2018)

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:																				
Elbasvir/ Grazoprevir J05AP54 Zepatier®	Geplantes Anwendungsgebiet laut positive opinion vom 16.09.2021: Zepatier is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults and paediatric patients 12 years of age and older who weigh at least 30 kg.”																			
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). [Stand FI 09/2020]																			
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) [Stand FI 03/2021]																			
Glecaprevir/ Pibrentasvir J05AP57 Maviret®	<p>Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Abschnitt 4.2: Kinder und Jugendliche: Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). [Stand FI 03/2021]</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei therapie-naïven Patienten</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genotyp</th> <th colspan="2">Empfohlene Behandlungsdauer</th> </tr> <tr> <th>Ohne Zirrhose</th> <th>Zirrhose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alle HCV-Genotypen</td> <td>8 Wochen</td> <td>12 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="width: 45%;"> <p><b>Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin +/- Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin versagt hat</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genotyp</th> <th colspan="2">Empfohlene Behandlungsdauer</th> </tr> <tr> <th>Ohne Zirrhose</th> <th>Zirrhose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GT 1, 2, 4-6</td> <td>8 Wochen</td> <td>12 Wochen</td> </tr> <tr> <td>GT 3</td> <td>16 Wochen</td> <td>16 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div>	Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer		Ohne Zirrhose	Zirrhose	Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen	Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer		Ohne Zirrhose	Zirrhose	GT 1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen	GT 3	16 Wochen	16 Wochen
Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer																			
	Ohne Zirrhose	Zirrhose																		
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen																		
Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer																			
	Ohne Zirrhose	Zirrhose																		
GT 1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen																		
GT 3	16 Wochen	16 Wochen																		

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Sofosbuvir J05AX15 Sovaldi®</p>	<p>Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. [Stand FI 06/2020]</p> <p><b>Tabelle 3:</b> Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Patientengruppe*</th> <th style="text-align: left;">Behandlung und Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit CHC vom Genotyp 2</td> <td>Sovaldi + Ribavirin<sup>a</sup> für 12 Wochen<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>Patienten mit CHC vom Genotyp 3</td> <td>Sovaldi + Ribavirin<sup>a</sup> für 24 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).</p>	Patientengruppe*	Behandlung und Dauer	Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin <sup>a</sup> für 12 Wochen <sup>b</sup>	Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin <sup>a</sup> für 24 Wochen
Patientengruppe*	Behandlung und Dauer						
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin <sup>a</sup> für 12 Wochen <sup>b</sup>						
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin <sup>a</sup> für 24 Wochen						
<p>Ledipasvir/ Sofosbuvir J05AX65 Harvoni®</p>	<p>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). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. [Stand FI 07/2020]</p>						
<p>Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®</p>	<p>Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche: IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. 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). [Stand FI 09/2018]</p>						
<p>Peginterferon alfa-2b L03AB10</p>	<p>PegIntron ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine</p>						

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>PegIntron<sup>®</sup> (in Deutschland nicht im Vertrieb)</p>	<p>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). <b>Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.</b></p> <p>Dauer der Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 <math>&lt; 2 \log_{10}</math> gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.</li> <li>• Genotyp 2 oder 3: Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.</li> <li>• 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 <math>&lt; 2 \log_{10}</math> gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. [Stand SmPC 12/2018]</li> </ul>
<p>Peginterferon alfa-2a L03AB11 Pegasys<sup>®</sup></p>	<p>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). [Stand FI 11/2020]</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen (Stand: 05/2020)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2021-B-338-z (Elbasvir/Grazoprevir)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 27. September 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	9
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	26
Referenzen.....	28
Anhang.....	30

## Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
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 (CHC) bei jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 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 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 1105 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. Nachträglich wurde ein im April 2021 veröffentlichter Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert und aufgenommen, sodass insgesamt 10 Quellen eingeschlossen wurden. 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 Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥6 und <18 Jahre) vom 1. April 2021

#### **Anwendungsgebiet**

##### Neues Anwendungsgebiet (lt. Zulassung vom 25. August 2020):

Eplusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17kg angewendet (siehe Abschnitte. 4.2 4.4 und 5.1).

##### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01. April 2021):

Eplusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17kg angewendet.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und <12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
  - Ledipasvir/Sofosbuvir
  
- b) Patienten im Alter zwischen 6 und <12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):
  - Sofosbuvir plus Ribavirin
  
- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
  - Ledipasvir/Sofosbuvir  
oder
  - Glecaprevir/Pibrentasvir
  
- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):
  - Sofosbuvir plus Ribavirin  
oder
  - Glecaprevir/Pibrentasvir

#### **Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT**

- a) bis d): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2019 [5].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis <18 Jahre) vom 17. Oktober 2019

**Neues Anwendungsgebiet (lt. Zulassung vom 11. März 2019)**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis <18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6:
  - Ledipasvir/Sofosbuvir
- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis <18 Jahren, Genotyp 2 oder 3:
  - Sofosbuvir plus Ribavirin

**Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT**

- a) und b): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2018 [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, Patienten zwischen 12 und 18 Jahren) vom 05. April 2018

**Neues Anwendungsgebiet (lt. Zulassung vom 14. September 2017)**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3:
  - Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der Vergleichstherapie sind zu beachten.

- b) Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3:
  - Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ im Verhältnis zur zweckmäßigen gültig bis: unbefristet zweckmäßigen (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT**

- a) und b) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2018 [4].**

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 bei Jugendlichen) vom 15. Februar 2018

#### **Neues Anwendungsgebiet (lt. Zulassung vom 19. Juli 2017)**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie und Ausmaß des Zusatznutzens**

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

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im AWG identifiziert.

## 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten 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

Last update: August 27, 2020

- Repräsentatives Gremium: Beteiligung von Patientinnen und Patienten unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise 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:

- from 2010 to the present (last update: November 6, 2019)

##### LoE und GoR

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.

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.

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.

## Empfehlungen

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

### Hintergrundinformation:

[...] In children with advanced fibrosis from chronic HCV infection, medications that are known to accelerate hepatic fibrosis (eg, methotrexate) should be avoided, if possible. Similarly, abstinence from alcohol use is strongly advised to minimize disease progression. Although corticosteroids and other immunosuppressants may enhance HCV replication, they are not contraindicated in children with HCV infection and should be prescribed for appropriate indications based on overall risks versus benefits. Of note, icteric flares of HCV—as reported in children and adults with chronic HBV—have not been reported in children receiving an organ transplant or cytotoxic chemotherapy. Although underlying liver disease is a risk factor for development of sinusoidal obstruction syndrome following bone marrow transplantation, the presence of HCV infection should not delay this therapy.

To remain well, untreated children with chronic hepatitis C are encouraged to maintain a healthy body weight due to the known deleterious effects of insulin resistance on fibrosis progression with HCV infection (Kukla, 2015); (Petta, 2011); (Cua, 2008); (Moucari, 2008). Commonly used medications, such as antimicrobial agents, antiepileptics, and cardiovascular agents, should be dosed per standard recommendations. However, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin should be avoided, if possible, in children with cirrhosis and esophageal varices due to concerns of gastrointestinal bleeding and nephrotoxicity. Acetaminophen is a safe and effective analgesic for children with chronic HCV infection when dosed per package insert recommendations.

### 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 $\geq 3$ 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:

[...] 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

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

Recommended regimens listed by age:		
<b>DAA-Experienced Children and Adolescents, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis<sup>a</sup></b>		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
<b>Genotype 1:</b> Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children and adolescents aged $\geq 3$ years with prior exposure to an interferon ( $\pm$ ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>without cirrhosis</u>	12 weeks	I, C
<b>Genotype 1:</b> Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children and adolescents aged $\geq 3$ years with prior exposure to an interferon ( $\pm$ ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>with compensated cirrhosis<sup>a</sup></u>	24 weeks	I, C
<b>Genotype 4, 5, or 6:</b> Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children and adolescents aged $\geq 3$ years with prior exposure to an interferon ( $\pm$ ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis<sup>a</sup></u>	12 weeks	I, C
<b>Genotype 1, 2, 4, 5, or 6:</b> Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged $\geq 12$ years or weighing $\geq 45$ 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
<b>Genotype 1, 2, 4, 5, or 6:</b> Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged $\geq 12$ years or weighing $\geq 45$ 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<sup>a</sup></u>	12 weeks	I, C
<b>Genotype 3:</b> Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged $\geq 12$ years or weighing $\geq 45$ 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<sup>a</sup></u>	16 weeks	I, C

<b>Genotype 1:</b> 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 <sup>a</sup>	12 weeks	I, C
<b>Genotype 1:</b> 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 <sup>a</sup>	16 weeks	I, C
<sup>a</sup> Child-Pugh A		

### Hintergrundinformation:

#### *Ledipasvir/Sofosbuvir*

Ledipasvir/sofosbuvir is approved for use in children aged 3 through 17 years with genotype 1, 4, 5, or 6 infection. In a phase 2, multicenter, open-label study of 100 adolescents with genotype 1 treated for 12 weeks with the adult formulation of ledipasvir/sofosbuvir, SVR12 was documented in 98% of participants (Balistreri, 2017). The 2 patients who did not achieve SVR12 were lost to follow-up during or after treatment. Eighty percent of the patients were treatment naive. One patient had cirrhosis, 42 did not, and the cirrhosis status was unknown in the remaining 57. The regimen was safe and well tolerated in this population, and the adult dosage formulation resulted in pharmacokinetic characteristics similar to those observed in adults.

Two clinical trials supporting the approval of ledipasvir/sofosbuvir in the pediatric population aged 3 through 11 years demonstrated high SVR12 rates comparable to those seen in adults (Schwarz, 2019); (Murray, 2018). Among children <12 years of age, dosing is weight based (see Table 1). Twelve weeks of ledipasvir/sofosbuvir is recommended for treatment-naïve children and adolescents aged ≥3 years without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). This regimen is also recommended for interferon-experienced (± ribavirin, with or without an HCV protease inhibitor) children and adolescents aged ≥3 years with genotype 1 or 4. A 12-week course is recommended for patients without cirrhosis; 24 weeks is recommended for those with compensated cirrhosis.

**The combination of ledipasvir/sofosbuvir is the only treatment option for children with genotype 1, 4, 5, or 6 infection who are 3 to <6 years of age. It is also a good option for older children and adolescents with these genotypes.**

#### *Sofosbuvir/Velpatasvir*

The efficacy of sofosbuvir/velpatasvir once daily for 12 weeks was evaluated in an open-label trial among 173 pediatric participants aged ≥6 years with genotype 1, 2, 3, 4, or 6 infection, without cirrhosis or with compensated cirrhosis. Eighty-five percent of participants (147/173) were treatment naive and 15% (26/173) were treatment experienced. Overall SVR12 was ≥92% across genotypes (Jonas, 2019a). **Among 102 adolescents aged 12 to <18 years**, 78% (n=80) were treatment naive and 22% (n=22) were treatment experienced. The median age was 15 years (range 12 to 17 years); 51% were female. The genotype distribution among the participants was 74% genotype 1, 6% genotype 2, 12% genotype 3, 2% genotype 4, and 6% genotype 6. No adolescents had known cirrhosis. The majority (89%; 91/102) had been infected through vertical transmission. SVR12 rates were 93% in adolescents with genotype 1, 91% in those with genotype 3, and 100% in participants with genotype 2, 4, or 6. One participant discontinued treatment at week 4 and subsequently relapsed. The other 4 participants who did not achieve SVR12 did not meet virologic failure criteria (lost to follow-up). **Among 71 children aged 6 to <12 years**, the genotype distribution was 76% genotype 1, 3% genotype 2, 15% genotype 3, and 6% genotype 4. None of the participants had known cirrhosis. Ninety-four percent (n=67) were treatment naive and 6% (n=4) were treatment experienced. The median age was 8 years (range 6 to 11 years); 54% were female. The majority of children (94%; 67/71) had been infected through vertical transmission. SVR12 rates were 93% (50/54) in children with genotype 1, 91% (10/11) in those with genotype 3, and 100% in participants with genotype 2 (2/2) or genotype 4 (4/4). One participant had on-treatment virologic failure; the other 4 participants who did not achieve SVR12 did not meet virologic failure criteria (lost to follow-up).

Sofosbuvir/velpatasvir was approved by the FDA for pediatric patients aged ≥6 years in March 2020. **Given its pangenotypic activity, safety, and efficacy, sofosbuvir/velpatasvir is recommended as a first choice**

**for HCV treatment in children and adolescents at least 6 years of age. Due to reports from experience among adults, coadministration of sofosbuvir/velpatasvir with amiodarone is not recommended due to the risk for symptomatic bradycardia.**

#### *Glecaprevir/Pibrentasvir*

The daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) was approved for adolescents aged 12 through 17 years in April 2019. In the registration trial, 47 adolescents were treated with the adult-approved coformulated preparation; the duration of treatment was based on viral genotype, prior treatment, and cirrhosis status (Jonas, 2019). Genotypes 1 through 4 were represented in the trial. Two participants were HIV coinfecting, none had cirrhosis, and 11 had a prior treatment failure with peginterferon/ribavirin. SVR12 was 100%. The study drugs were well tolerated with no serious adverse events and no drug discontinuations.

Although there are no data from the adolescent population, EXPEDITION-8 evaluated 8 weeks of glecaprevir/pibrentasvir among 343 treatment-naïve adults with genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 and compensated cirrhosis. Overall SVR12 rates were 99.7% (334/335) in the per-protocol population and 97.7% (335/343) in the intention-to-treat population (Brown, 2019). Similarly, FDA approval and HCV guidance panel HCV treatment recommendations for DAA-experienced adolescents are based on clinical trial data from adults (Asselah, 2018b); (Puoti, 2018); (Wyles, 2018); (Zeuzem, 2018); (Forns, 2017).

**Given its pangenotypic activity, safety, and efficacy record in adult patients, glecaprevir/pibrentasvir is recommended as a first choice for adolescent HCV treatment. As in adults, coadministration of carbamazepine, efavirenz-containing regimens, and St. John's wort is not recommended since these compounds may decrease concentrations of glecaprevir and pibrentasvir.**

#### *Sofosbuvir plus Ribavirin*

In September 2019, the FDA approved weight-based sofosbuvir plus ribavirin (see Table 3) for treatment-naïve or interferon-experienced ( $\pm$  ribavirin) children aged  $\geq 3$  years with genotype 2 or 3, without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). A 12-week course is recommended for patients with genotype 2; 24 weeks is recommended for those with genotype 3. The registration trial conducted in children aged 3 to <11 years demonstrated an SVR12 of 98% (Rosenthal, 2020). The use of sofosbuvir plus ribavirin is further supported from clinical trials conducted among adolescents (Wirth, 2017) and adults with genotype 2 or 3 infection (Sulkowski, 2014); (Zeuzem, 2014a); (Jacobson, 2013); (Lawitz, 2013).

Currently, sofosbuvir plus ribavirin remains the only FDA-approved DAA for children 3 through 5 years with genotype 2 or 3 infection. However, recent clinical trials evaluating weight-based dosing of sofosbuvir/velpatasvir (Jonas, 2019a) and glecaprevir/pibrentasvir (Jonas, 2019b) are expected to lead to FDA approval for children beginning at 3 years of age. **The HCV guidance panel recommends delaying treatment pending approval of a pangenotypic regimen unless there is a compelling need for immediate antiviral treatment of children aged 3 through 5 years with genotype 2 or 3 infection.**

#### Referenzen:

Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417-426.

Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin C-H, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvirsofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371-378.

Brown RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection and compensated cirrhosis: EXPEDITION-8 complete results [abstract LP9]. Presented at Liver Meeting, 2019; November 8-12. Boston, Massachusetts; 2019.

Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008;48:723-731.

Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062-1068.

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.

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-1877.

Jonas MM, Squires RH, Rhee S, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: part 1 of the DORA study. *Hepatology*. 2019;[Epub ahead of print].

Jonas MM, Lon HK, Rhee S, Gilmour SM, Gonzalez-Peralta RP, Leung D, et al. Pharmacokinetics of glecaprevir/pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the DORA study [abstract 1551]. The Liver Meeting. Boston. Boston, Massachusetts; 2019.

Jonas MM, Romero R, Sokal EM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection [abstract 748]. The Liver Meeting. Boston, Massachusetts; 2019.

Kukla M, Piotrowski D, Waluga M, Hartleb M. Insulin resistance and its consequences in chronic hepatitis C. *Clin Exp Hepatol*. 2015;1(1):17-29.

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.

Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:416-423.

Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. *Hepatology*. 2018;68:2158-2166.

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.

Petta S, Camma C, DiMarco V, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. *Liver Int*. 2011;31:507-515

Puoti M, Foster GR, Wang S, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):293-300.

Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for children aged 3 to <12 years with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2020;71(1):31-43.

Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2019;DOI 10.1002/hep.30830 [Epub ahead of print].

Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, et al. *JAMA*. 2014;312(4):353-361.

Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102-1110.

Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial: viral hepatitis. *Hepatology*. 2018;67(2):514-523.

Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.

Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354-369.

Sarrazin C et al., 2018 [8], Sarrazin C et al., 2020 [7] und Zimmermann et al. 2018 [10].

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

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)
<b>How common is the problem?</b>	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
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (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
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (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
<b>Does this intervention help?</b> (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, O), 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\***

#### → Kommentar:

Übersicht der empfohlenen Therapieregimen bei Erwachsenen im Anhang

#### 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].

Die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei 12- bis 17-jährigen Patienten untersucht [706]. Das Kombinationspräparat aus Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400mg ist für 12- bis 17-Jährige mit einem Körpergewicht von über 45 kg zugelassen. [...] Für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren mit HCV-Genotyp 2 und 3 ist derzeit Sofosbuvir und Ribavirin zugelassen.

#### 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 [6].**

*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  $\alpha$ -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 $\alpha$ -2b	3–18	1–6	$6 \times 10^6$ IU/m <sup>2</sup> 3 times a week	Subcutaneous
Pegylated interferon $\alpha$ -2a	5–18	1–6	100 $\mu$ g/m <sup>2</sup> per week	Subcutaneous
Pegylated interferon $\alpha$ -2b	3–18	1–6	1.5 $\mu$ 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 peginterferonalpha2b 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**

#### **Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Adolescents**

##### Empfehlung 1 (C1)

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

### Empfehlung 2 (C1)

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

### Empfehlung 3 (C1) – Genotyp 1 oder 4

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

### Empfehlung 4 (C2) – Genotyp 1 oder 4

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

### Empfehlung 5 (C1) – Genotyp 2 oder 3

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

### Empfehlung 6 (C1) – Genotyp 2 oder 3

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

### Hintergrundinformationen:

The availability of safe IFN-free regimens for adolescents older than 12 years or children weighing >35 kg, makes these the best options in treatment-naïve and experienced patients independent of the stage of liver disease and of the presence or absence of comorbidities. Consequently, the combination of PEG IFN and ribavirin is no more recommended. The cost of the new drugs and the differences in the health systems across Europe could be responsible for the nonhomogeneous use of DAAs in different countries and regions. It is hoped that the publication of the present up-to-date position paper will assist national and international regulatory agencies and industry in setting up specific reimbursement schedules and discounting drug costs for this specific target population.

### **Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection**

Only the fixed dose combination of ledipasvir/sofosbuvir is available for adolescents with HCV genotype 1 or 4 in 2017. In the recently published registration trial, 100 patients have been enrolled and treated with the combination of ledipasvir (90mg) and sofosbuvir (400 mg) as a single tablet administered once daily for 12 weeks (51). This prospective, open-label, uncontrolled study included 80 treatment-naïve, 1 patient with and 42 without cirrhosis, respectively and 57 patients in whom the degree of fibrosis was unknown. SVR was achieved in 98% (98/100) of cases after 12 weeks of treatment. The 2 patients who did not achieve SVR12 were lost to follow-up, 1 at treatment week 4, the other after having achieved end of treatment virological response. The most commonly reported adverse events were headache (27%), diarrhea (14%), and fatigue (13%), all being reversible after the treatment completion (51). None had severe adverse events and significant abnormalities in laboratory results. No data are currently available on possible shortening of the treatment to eight weeks as suggested in adults if their baseline HCV RNA level is <6 million (6.8 Log) IU/mL (66). In this trial, children with HCV genotype 1 infection, who were treatment experienced with compensated cirrhosis were supposed to be treated for 24 weeks but no child with such characteristics was enrolled. The EMA- and FDA-approved duration of therapy with ledipasvir/sofosbuvir for treatment-experienced, cirrhotic children with HCV genotype 1 infection is 24 weeks.

### Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection

Only one IFN-free treatment option, the association of sofosbuvir and ribavirin, is currently available for adolescents infected with HCV genotype 2 or 3. In the recently published prospective, open-label, uncontrolled registration trial, 52 patients have been enrolled and treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg) twice daily for 12 (genotype 2) or 24 (genotype 3) weeks (52). Forty-three (83%) of the patients were treatment-naïve and 21 patients underwent liver biopsy showing the absence of cirrhosis. SVR12 was achieved in 98% (51/52) of cases and was 100% (13/13) for patients with genotype 2 and 97% (38/39) for genotype 3. The remaining patient was lost to follow-up after achieving SVR 4 weeks after the end of treatment and thus did not achieve SVR12. The most commonly reported reversible adverse events were nausea (27%) and headache (23%) (52).

**Despite the good efficacy rate of the combined therapy with PEG IFN and ribavirin in children with chronic HCV infection (SVR24 in 90% of the children treated for 24 weeks), given the higher efficacy rate and the better safety profile of sofosbuvir and ribavirin, PEG IFN and ribavirin are no more recommended. It should be noted that the association of sofosbuvir and ribavirin is no more considered as standard of care for treatment of adults with HCV genotype 2 or 3, because other combinations, avoiding ribavirin, are available (1–4).** Hopefully, in the future until new ribavirin-free options will be available also for children substituting the association of sofosbuvir and ribavirin.

#### Referenzen:

51. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371–8.
52. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis c virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102–10.
66. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–88.

---

## World Health Organization (WHO), 2018 [9].

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: Beteiligung von Patientinnen und Patienten 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 adolescents (12-17 years)**

In adolescents aged 12–17 years or weighing at least 35 kg with chronic HCV,\* WHO recommends:

- sofosbuvir/ledipasvir for 12 weeks\*\* in genotypes 1, 4, 5 and 6 (*strong recommendation, very low quality of evidence*)
- sofosbuvir/ribavirin for 12 weeks in genotype 2 (*strong recommendation, very low quality of evidence*)
- sofosbuvir/ribavirin for 24 weeks in genotype 3 (*strong recommendation, very low quality of evidence*).

\* In those without cirrhosis or with only compensated cirrhosis

\*\* Treatment for 24 weeks in those who are treatment experienced and with compensated cirrhosis

### 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.

In 2017, two DAA regimens (sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin) received regulatory approval from FDA and EMA for use in adolescents (≥12 years) (118, 119). 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**

The main evidence base to support treatment recommendations in adolescents aged 12 or more years were the two studies used for regulatory approval of the regimens (118, 119), and the extensive evidence base from DAA trials in adults.

### **Adolescents (12–17 years)**

The regulatory approval by the FDA and EMA in April and June 2017, respectively, of the use of a fixed-dose combination of sofosbuvir/ledipasvir for genotype 1-infected adolescents aged 12–17 years old or weighing  $\geq 35$  kg, and sofosbuvir/ ribavirin for those infected with HCV genotype 2 or 3 was based on the extensive data in adults of high rates of cure and low rates of toxicity, and two studies of pharmacokinetics, efficacy and safety in adolescents (118, 119). In one study, 100 genotype 1 HCV-infected treatment-naive and -experienced adolescents were treated with sofosbuvir/ledipasvir as a single tablet once daily for 12 weeks (118). The SVR was 98% with good tolerability. A second study evaluated the use of sofosbuvir and weight-based ribavirin for 12 weeks in 52 adolescents with genotype 2 or 3 infection (119). SVR rates were 100% (13/13) in genotype 2 and 97% (38/39) in persons with genotype 3. No serious adverse effects leading to treatment discontinuation or significant abnormalities in laboratory results were reported. This study also reported an improvement in health-related quality of life following SVR (122), particularly in social functioning and school performance domains.

### **Rationale for the recommendations**

Treat adolescents  $\geq 12$  years or weighing at least 35 kg (without cirrhosis or with only compensated cirrhosis) with sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin.

The Guidelines Development Group recommended that all chronically HCV infected adolescents should be offered treatment with the current FDA- and EMA approved regimens of sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin. Data on DAA therapy in HCV-infected adolescents is limited. The recommendation was based on both indirect evidence from adult treatment studies and two published trials in adolescents (118, 119) of specific recommended regimens (sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin) used for regulatory approval by the EMA and FDA that showed high efficacy and safety rates and pharmacokinetic equivalence. A systematic review and metaanalysis comparing DAAs with pegylated interferon in adolescents (128) also confirmed higher efficacy and tolerability of oral short-course DAA treatments when compared to interferon therapy in adolescents and children. This recommendation was therefore strong despite the low quality of evidence specific to adolescents.

The Guidelines Development Group recognized that the recommended regimens had limitations.

1. These regimens are not pangenotypic and therefore genotyping will still be required. Pangenotypic DAA regimens would be preferable in settings with a range of genotypes. DAAs under evaluation in adolescents include sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/daclatasvir and glecaprevir/pibrentasvir.
2. There remains limited data on treatment in those with cirrhosis, but recommendations include those with compensated cirrhosis. In those who are treatment experienced and with compensated cirrhosis, treatment for 24 weeks is recommended.
3. Use of a ribavirin-based regimen requires haematological monitoring. Ribavirin is also teratogenic and contraindicated in pregnancy. This is important as adolescents are more likely to have unplanned pregnancies. Extreme care must be taken to avoid pregnancy during therapy and for 6 months after completion of therapy, as well as in partners of HCV-infected men who are taking ribavirin therapy.
4. Sofosbuvir with ribavirin is a suboptimal regimen for persons with genotype 3 infection, especially if they have cirrhosis. The Guidelines Development Group noted that the EMA indicates that sofosbuvir/ledipasvir can be considered for use in some persons infected with genotype 3, and so a potential off-label use of sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirin is a possible option for adolescents with genotype 3 HCV infection.

### 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.
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.

## 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](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 Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C,  $\geq 6$  und  $< 18$  Jahre) vom 1. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 20.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4769/2021-04-01\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir-Velpatasvir\\_nAWG\\_D-575\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4769/2021-04-01_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_nAWG_D-575_BAnz.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. April 2018 - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, Patienten zwischen 12 und 18 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-322/2018-04-05\\_Geltende-Fassung\\_Sofosbuvir-nAWG\\_D-312.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-322/2018-04-05_Geltende-Fassung_Sofosbuvir-nAWG_D-312.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15\\_Geltende-Fassung\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_nAWG\\_D-304.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15_Geltende-Fassung_Ledipasvir-Sofosbuvir_nAWG_D-304.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Oktober 2019 - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis  $< 18$  Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17\\_Geltende-Fassung\\_Glecaprevir-Pibrentasvir\\_nAWG\\_D-441.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17_Geltende-Fassung_Glecaprevir-Pibrentasvir_nAWG_D-441.pdf).
6. **Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al.** Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(3):505-515.
7. **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.
8. **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.
9. **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>.

10. **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.

## Anhang

Abbildung 1: Therapie der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen (Extraktion aufgrund der Empfehlung 7.2.1 zur Behandlung bei Kindern, Sarrazin et al. 2018 [8])

► **Tab. 4.2.1** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 1<sup>1</sup>

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN <sup>2</sup>	TE <sup>3</sup>	BOC/TVR <sup>4</sup>	TN <sup>2</sup>	TE <sup>3</sup>	BOC/TVR <sup>4</sup>
LDV + SOF	8	x <sup>5</sup>					
LDV + SOF	12	x	x	x	x <sup>6</sup>	x <sup>6</sup>	x <sup>6</sup>
VEL + SOF	12	x	x	x	x	x	x
PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)	12	x	x		x <sup>7</sup>	x <sup>7</sup>	
PTV/r + OBV + DSV (1b)	8	x <sup>8</sup>					
PTV/r + OBV + DSV (1b)	12	x	x		x	x	
GZR + EBR (1a)	12	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>	x <sup>9</sup>
GZR + EBR (1b)	12	x	x	x <sup>9</sup>	x	x	x <sup>9</sup>
DCV + SOF ± RBV <sup>10</sup>	12	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>
SMV + SOF ± RBV <sup>10</sup>	12	(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>		(x) <sup>11</sup>	(x) <sup>11</sup>	

<sup>1</sup> HCV-Genotyp 1a (1a) oder 1b (1b). Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen.

<sup>2</sup> TN: therapie-naiv.

<sup>3</sup> TE: therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

<sup>4</sup> BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin.

<sup>5</sup> Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen.

<sup>6</sup> Bei negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie und / oder Thrombozytenzahlen < 75 000/µl kann zusätzlich Ribavirin gegeben und / oder die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden.

<sup>7</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90/nl, Albumin < 35 g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen.

<sup>8</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und fehlender Leberzirrhose sollte eine Therapie über 8 Wochen erfolgen; siehe auch Erläuterungen.

<sup>9</sup> Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast > 800 000 IU/ml oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens (M/ L28 T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58 D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Bei einer Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

<sup>10</sup> Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase-3-Untersuchungen mit eingeschränkter Zulassung bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit dieser Therapieregime in der Schweiz und in Österreich.

<sup>11</sup> Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie Zirrhose oder Versagen auf eine Vortherapie sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie ggf. auf 24 Wochen verlängert werden.

► **Tab. 4.2.2** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 2.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
VEL + SOF	12	x	x	x	x
SOF + RBV	12	x			

<sup>1</sup> TN, therapie-naiv

<sup>2</sup> TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)

### 4.2.3 HCV-Genotyp 3

#### EMPFEHLUNG 4.2.3

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ▶ **Tab. 4.2.3** Therapieregime):

▶ **Tab. 4.2.3** Therapieregime):

- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Ib/A)

**Konsensstärke: 98 %, starker Konsens**

▶ **Tab. 4.2.4** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 4.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
VEL + SOF	12	x	x	x	x
PTV/r + OBV + RBV	12	x	x	x	x
LDV + SOF	12	x	x	x <sup>3</sup>	x <sup>3</sup>
GZR + EBR	12	x <sup>4</sup>	x <sup>4</sup>	x <sup>4</sup>	x <sup>4</sup>
SMV + SOF <sup>5</sup>	12	x	x	x	x
DCV + SOF ± RBV <sup>5</sup>	12	x	x		

<sup>1</sup> TN, therapie-naiv

<sup>2</sup> TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)

<sup>3</sup> Bei Patienten mit Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

<sup>4</sup> Bei Patienten mit negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie, einer Ausgangsviruslast über 800.000 IU/ml HCV-RNA oder einer Leberzirrhose ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und / oder die Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht genau bekannt (siehe Erläuterungen).

<sup>5</sup> Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase 3 Untersuchung durchgeführt wurde (geringe Patientenzahlen bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin). Siehe auch Erläuterungen. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit von Simeprevir in Österreich.

▶ **Tab. 4.2.5** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 5 und 6.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>	TN <sup>1</sup>	TE <sup>2</sup>
LDV + SOF	12	x	x	x	x
VEL + SOF	12	x	x	x	x

<sup>1</sup> TN: therapie-naiv.

<sup>2</sup> TE: therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

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

**Kontakt Daten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de));

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Das primäre Ziel der Therapie der Hepatitis-C-Infektion ist die Heilung der Erkrankung (Sustained Viral Response, SVR). Die dazu notwendigen Wirkstoffe (Direct Antiviral Agents, DAA) sind für Kinder und Jugendliche in Europa zugelassen. Bei Kindern und Jugendlichen bestand wegen mangelnder Studienlage und der verzögerten Zulassung von DAAs für Kinder lange das Therapieziel auch in einer Verhinderung der Progression der Krankheit bis hin zur Leberzirrhose und zum Leberversagen. Mit der Verfügbarkeit von DAAs für Kinder und Jugendliche gilt die Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferon-haltigen Therapien als obsolet (1-3).

Folgende Wirkstoffe bzw. Kombination sind für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bis < 18 Jahre zugelassen (1):

Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni®) für die Genotypen 1 und 4.

Sofosbuvir plus Ribavirin (Sovaldi®, Ribavirin®) für die Genotypen 2 und 3.

Sofosbuvir plus Velpatasvir (Epclusa®) für die Genotypen 1 bis 6.

Glecaprevir plus Pibrentasvir (Maviret®) für die Genotypen 1 bis 6.

**Harvoni®**: Die Kombination Ledipasvir und Sofosbuvir (**Harvoni® 45 mg/200 mg bzw. 90 mg/400 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) (4). Ab einem Körpergewicht von > 35 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir).

**Sofosbuvir (Sovaldi® 200 mg und 400 mg Filmtabletten)** wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 Tablette pro Tag) (5). 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 (6). Für Kinder und Jugendliche ab drei Jahren, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Filmtabletten haben, sind

orale Granulate von Sovaldi® erhältlich (**150 mg oder 200 mg Sovaldi® befilmtes Granulat im Beutel**).

**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 (6). Ribavirin darf nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden. Ribavirin kann in Kombination mit Peginterferon alpha-2a und neuerdings mit Sofosbuvir eingesetzt werden.

**Epclusa®**: Die Kombination Sofosbuvir und Velpatasvir (**Epclusa® 200 mg/50 mg und 400 mg /100 mg Filmtabletten**) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 x pro Tag) (7). Ab einem Körpergewicht von > 30 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir).

**Maviret®**: Die Kombination 300 mg Glecaprevir und 120 mg Pibrentasvir (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag zur gleichen Zeit) (**Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten**) ist zugelassen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (8).

Die aktuelle S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ empfiehlt für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren wie für Erwachsene (2):

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden. 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:

- Die Therapie soll mit einem Interferon-freien Therapieregime durchgeführt werden (Ia/A).
- Bei bekannter Ribavirin-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt eingesetzt werden (IIa/B).

DAA-naive Patienten ohne dekompensierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz sollen bei einem Einsatz von pangenotypischen Therapieregimen wie folgt behandelt werden:

- Glecaprevir plus Pibrentasvir für 8, 12 oder 16 Wochen (Ib/A).
- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A).

DAA-naive Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 oder -4-Infektion ohne dekompensierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz sollen unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und eventueller Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen bei einem Einsatz von genotypspezifischen Therapieoptionen wie folgt behandelt werden:

- Ledipasvir plus Sofosbuvir für 8 oder 12 Wochen (Ib/A).

Seit dem Jahr 2017 ist die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 35 kg ab dem 12. Lebensjahr bei einer Infektion mit den HCV Genotypen 1, 4, 5 und 6 zugelassen (9). Im Jahr 2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pangenotypische Therapie für Jugendliche auf der Grundlage einer entsprechenden Studie

zugelassen (10). Die Effektivität, die Dosierung und die Behandlungsdauer ist identisch zur Zulassung bei Erwachsenen, sodass nun für Kinder und Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren für alle HCV Genotypen hochwirksame antivirale Therapien zur Verfügung stehen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie stehen damit für Kinder und Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zur Verfügung (1):

Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni®) für die Genotypen 1 und 4.

Sofosbuvir plus Ribavirin (Sovaldi®, Ribavirin®) für die Genotypen 2 und 3.

Sofosbuvir plus Velpatasvir (Epclusa®) für die Genotypen 1 bis 6.

Glecaprevir plus Pibrentasvir (Maviret®) für die Genotypen 1 bis 6.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Die Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen hat sich geändert und entspricht der von Erwachsenen mit dem Ziel einer frühen Eradikation des Virus. Für Kombinationen von Sofosbuvir plus Ledipasvir und für Sofosbuvir plus Ribavirin ist zu berücksichtigen, dass sich die Therapie nach dem Genotypus richtet. Die Kombinationen Sofosbuvir plus Velpatasvir sowie Glecaprevir plus Pibrentasvir sind für alle Genotypen (1 bis 6) zugelassen.

#### Literatur

1. Wirth S, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF: Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 2021; Epub ahead of print: 5. Januar 2021.
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.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/021\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs-und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-012addl\\_S3-Hepatitis-C-Virus\\_HCV-Infektion\\_Addendum\\_2020-11.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012addl_S3-Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_Addendum_2020-11.pdf) (letzter Zugriff 3. Mai 2021). Z Gastroenterol 2020; 58: 1110-1131.
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. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Harvoni® Filmtabletten“. Stand: Juli 2020.
5. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Sovaldi® Filmtabletten“. Stand: Juni 2020.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Rebetol® 40 mg/ml, Lösung zum Einnehmen“. Stand: September 2020.
7. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Epclusa® Filmtabletten“. Stand: März 2021.
8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG : Fachinformation „Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten“, Stand: März 2021.
9. Jonas MM, Romero R, Sokal EM et al.: [748] Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to < 18 years old with chronic hepatitis C infection. Hepatology 2019; 70 (Suppl. 1): 465A.
10. 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: 456-462.

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

**Kontakt Daten**

*Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

*Für die Behandlung von jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30kg sind in Deutschland zugelassen:*

***Pangenotypische Regime:***

- ***Sofosbuvir und Velpatasvir (Epclusa®):***

*Die empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren beträgt eine 400mg/100mg Tablette einmal täglich oder zwei 200mg/50mg Tabletten einmal täglich für 12 Wochen und unterscheidet sich damit nicht von der Dosis bei Erwachsenen.*

*In einer Studie mit 102 Patienten von 12 bis < 18 Jahren (80 therapienaiv und 22 vorbehandelt) mit einem medianen Alter von 15 Jahren lag die SVR-Rate bei 95% (97/102). Sokal EM, Schwarz KB, Rosenthal P, et al., Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection in children and adolescents aged 3 to 17 years old through 24 weeks posttreatment (Poster 931, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 13-16 November 2020).*

*Eine weitere Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen ab dem 6. Lebensjahr und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg durchgeführt. Bei insgesamt 175 eingeschlossenen Patienten wurden SVR Raten zwischen 91 und 100% für Infektionen im Wesentlichen mit den HCV Genotypen 1, aber auch 2, 3, 4 und 5 erreicht. Jonas MM, Romero R, Sokal EM et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Pediatric Patients 6 to <18 Years Old with Chronic Hepatitis C Infection. Hepatology (Suppl) 2019; 748A*

*In einem pädiatrischen Patienten-Register mit 441 Teilnehmern (3 – 17 Jahre; 192 Ledipasvir/Sofosbuvir; 156 Velpatasvir/Sofosbuvir und 93 Sofosbuvir/Ribavirin) zeigten sich keine Langzeitnebenwirkungen auf das Körperwachstum.*

Wen J, Whitworth S, Leung DH, et al., Long-term follow-up of safety and efficacy of sofosbuvir-based HCV DAAs in pediatric patients (Poster 924, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 13-16 November 2020)

- **Glecaprevir und Pibrentasvir (Maviret®):**

Im Jahr 2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pan-genotypische Therapie für Jugendliche auf der Grundlage einer entsprechenden Studie zugelassen. Bei 47 Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit den Genotypen 1 bis 4 wurde nach einer 12-wöchigen Therapie eine SVR-Rate von 100% erreicht. 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: 456-462).

Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass die Art und Weise, wie das Arzneimittel absorbiert, modifiziert und aus dem Körper ausgeschieden wurde, mit der bei Erwachsenen vergleichbar war. Aufgrund der für Erwachsene verfügbaren Daten wird davon ausgegangen, dass Maviret® auch bei Kindern mit den Genotypen 5 und 6 wirksam ist. Die Effektivität, die Dosierung und die Behandlungsdauer ist identisch zur Zulassung bei Erwachsenen.

**Genotyp-spezifische Regime:**

- **Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) für die Genotypen 1 und 4:**

Die nicht-pangenotypische Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) ist für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren zugelassen. Ab einem Körpergewicht von 35 kg entspricht die Dosierung der Erwachsenenendosis (eine Tablette mit 90mg/400mg einmal täglich). Bei einem Körpergewicht von 17kg bis < 35kg beträgt die Dosis eine Tablette mit 45mg/200mg einmal täglich. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, 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): 371-378. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology* 2018; 68: 2158-2166 Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 weeks is safe and effective in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018; 68. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2020; 71: 422-430

- **Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin für die Genotypen 2 und 3:**

Aufgrund der Nebenwirkungen von Ribavirin und der schlechteren Wirksamkeit sollte diese Kombination nicht mehr eingesetzt werden.

**NICHT zugelassen sind:**

Pangenotypisch:

- *Voxilaprevir und Velpatasvir und Sofosbuvir (Vosevi®):  
Hierbei handelt es sich um ein Reserveregime zur Re-Therapie bei Therapieversagen. Bisher gibt es keine ausreichende veröffentlichte Datenlage zur Therapie im Alter < 18 Jahren (Quellen: Fachinformation, Pubmed- Recherche).*

*Genotyp-spezifisch:*

- *Grazoprevir und Elbasvir (Zepatier®) für die Genotypen 1(b) und 4:  
Bisher gibt es keine ausreichende veröffentlichte Datenlage zur Therapie im Alter < 18 Jahren (Quellen: Fachinformation, Pubmed- Recherche).*

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

*Gemäß der S3-Leitlinie Hepatitis C werden regelhaft berücksichtigt:*

- *DAA-Vorbehandlung (ja oder nein)*
- *Zirrhose (Rarität im Kindesalter und nicht durch die Hepatitis C alleine bedingt)*
- *Niereninsuffizienz (GFR<30ml/min) und Dialysepflicht (Rarität im Kindesalter)*
- *Begleitmedikation (selten im Kindesalter)*
- *Ggf. Genotyp*

*Die oben genannten zu berücksichtigenden Punkte und Konstellationen sind im Alter < 18 Jahren sehr selten. Für diese seltenen Konstellation, z.B. Hämodialyse oder (dekompensierte) Zirrhose, stehen zugelassene Therapieoptionen ab 12 Jahren in Analogie zur Situation bei Erwachsenen zur Verfügung, z.B. Maviret® für Hämodialysepatienten und Eplcusa® für Patienten mit dekompensierter Zirrhose.*

**Zusammenfassend** unterscheidet sich die Therapie bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg nicht wesentlich von der Therapie bei Erwachsenen.

Literatur:

- *Sarrazin C, Zimmermann T et al. S3-Leitlinie Hepatitis C, Z Gastroenterol 2018; 56: 756 – 838.*
- *Addendum zur S3-Leitlinie Hepatitis C. Sarrazin C, Zimmermann T, et al. Z Gastroenterol 2020; 58: 1110-1131.*