

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen
zwischen 12 und <18 Jahren*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	77
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	78
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	103
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P	9
Tabelle 3-2: Zweckmäßige Vergleichstherapie für G/P	10
Tabelle 3-3: Grading/Staging nach METAVIR-Score	19
Tabelle 3-4: Punktekriterien des Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score	20
Tabelle 3-5: Prävalenz von Hepatitis C-Seromarkern (Anti-HCV bestätigt positiv und/oder HCV-RNA positiv) nach Geschlecht und Altersgruppen aus DEGS1 2008-2011 in Prozent mit 95 %-Konfidenzintervallen. $n_{\text{ungewichtet}} = 7.047$	30
Tabelle 3-6: Untersuchungen zur HCV-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen	33
Tabelle 3-7 (folgende Seite): RKI-Fallmeldungen chronische Hepatitis C (2001-2019) für die Altersgruppen 0-18 Jahre.	34
Tabelle 3-8: Berechnete HCV-Prävalenz (2019) gemeldeter Fälle jugendlicher HCV-Patienten (12 bis < 18 Jahre)	36
Tabelle 3-9: Inzidenz der HCV-Infektion auf Basis der RKI-Fallmeldungen für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahren) im Jahr 2018	39
Tabelle 3-10: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland (Erwachsene)	41
Tabelle 3-11: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland (inklusive Kinder und Jugendliche)	42
Tabelle 3-12: Zirrhosestatus bei Kindern und Jugendlichen in Studien zur DAA-Behandlung	43
Tabelle 3-13: Vorbehandlungsstatus bei Kindern und Jugendlichen in Studien zur DAA-Behandlung	44
Tabelle 3-14: Ausgewählte DAA-Therapien für Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland (Stand: April 2019)	47
Tabelle 3-15: Fortschreibung der Patientenzahlen 2020-2024	49
Tabelle 3-16: Geschätzte Zahl von Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-Infektion in den Jahren 2020 bis 2024	49
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 3-18: Berechnete Anzahl diagnostizierter jugendlicher HCV-Patienten im Jahr 2019	51
Tabelle 3-19: Verteilung der Genotypen in der GKV-Zielpopulation	52
Tabelle 3-20: Anteil der Patienten nach Genotyp und Vorliegen einer kompensierter Zirrhose	53
Tabelle 3-21: Anteile der Patienten der Zielpopulation nach relevanten Patientengruppen	54
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	56
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	81
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	82
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	84
Tabelle 3-31: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten	90
Tabelle 3-32: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat	91
Tabelle 3-33: Wechselwirkungen zwischen G/P und anderen Arzneimitteln.....	95
Tabelle 3-34: Nebenwirkungen, die für G/P identifiziert wurden	102
Tabelle 3-35: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken.....	106
Tabelle 3-36: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan (Stand: 20.07.2018).....	113

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Übermittelte Hepatitis-C-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht (n = 4.755, Datenstand 1. März 2018, Quelle: [5])	38
Abbildung 2: An das RKI übermittelte Erstdiagnosen für Jugendliche (12 bis < 18 Jahren) und Erwachsene ($\geq$ 18 Jahre) oder mit unbekanntem Alter (Quelle: [88], Abfragedatum: 11. März 2019).	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BGS98	Bundesgesundheitsurvey 1998
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDC	Zentrum für Krankheitskontrolle und Prävention (centers for disease control and prevention)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (direct-acting antiviral agent)
DE	Dosiseinheit
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DHC-R	Deutsches Hepatitis C-Register
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLE	Glecaprevir
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz

Abkürzung	Bedeutung
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDV	Ledipasvir
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
MELD	Model of End Stage Liver Disease
NS	Nicht strukturelles Protein
PASS	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorization safety study)
peg-IFN	Pegyliertes Interferon
P-gp	P-Glykoprotein
PIB	Pibrentasvir
RAS	Resistenzassoziierte Substitutionen
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
SOF	Sofosbuvir
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet [1].

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird zwischen verschiedenen Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Leber- oder Nierentransplantationsstatus unterscheiden und teils unterschiedlich lange behandelt werden (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P

Behandlungsdauer [Wochen]				
Genotyp	Ohne Zirrhose		Mit kompensierter Zirrhose	
	Therapienaiv	Vorbehandelt*	Therapienaiv	Vorbehandelt*
1	8	8	12	12
2	8	8	12	12
3	8	16	12	16
4	8	8	12	12
5	8	8	12	12
6	8	8	12	12
Abkürzungen: peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir Für leber- oder nierentransplantierte Patienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen. Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden. *Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV				

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von G/P auf Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren. Die Dosierung sowie die Behandlungsdauer von G/P bei Jugendlichen entsprechen dabei denen von erwachsenen Patienten. Für die Population der Jugendlichen ergeben sich die beiden in Tabelle 3-2 angegebenen relevanten Subpopulationen entsprechend der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

Tabelle 3-2: Zweckmäßige Vergleichstherapie für G/P

Therapienaive und vorbehandelte, jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	
HCV-GT1, -4, -5 oder -6-Patienten	Vom G-BA festgelegte ZVT: LDV/SOF
HCV-GT2 oder -3-Patienten	Vom G-BA festgelegte ZVT: SOF+RBV
Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Beratungsgespräch am 12. Juli 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-087) legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination G/P die im Folgenden aufgeführten ZVT fest [2].

Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Für therapienaive und vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre), ohne oder mit kompensierter Zirrhose, die Kombination aus Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF).

Genotyp 2 oder 3

Für therapienaive und vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre), ohne oder mit kompensierter Zirrhose, die Kombination aus SOF+Ribavirin (RBV).

AbbVie folgt der Festlegung des G-BA.

Die Fachinformation von G/P differenziert zwischen verschiedenen Patientenpopulationen, die sich hinsichtlich des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Leber- oder Nierentransplantationsstatus unterscheiden und teils unterschiedlich lange behandelt werden [1].

Die Aufteilung der Patientenpopulation folgt der ZVT, welche sich am HCV-Genotyp orientiert, entsprechend der Festlegung des G-BA [2]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet bei jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) sieht AbbVie die Zusammenfassung der Patientenpopulationen in zwei Subpopulationen entsprechend der ZVT als adäquat an.

Eine weitere Differenzierung nach einzelnen Genotypen wird aufgrund des pangenotypischen Wirkmechanismus von G/P, der übereinstimmenden Dosierungsempfehlung sowie der weitgehend übereinstimmenden Behandlungsdauern über die verschiedenen Genotypen hinweg nicht vorgenommen.

Eine Differenzierung der Population nach Vorbehandlungsstatus erscheint aus epidemiologischen Gesichtspunkten nicht sinnvoll. Aufgrund der Seltenheit von pädiatrischen Patienten mit Therapieerfahrung sind in klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten entsprechend geringe Anteile an therapieerfahrenen Patienten zu erwarten. Für die Therapie mit G/P spielt der Vorbehandlungsstatus zudem mehrheitlich keine Rolle mehr. Nach Festlegung der Kombinationstherapien LDV/SOF und SOF+RBV als ZVT durch den G-BA besteht für eine weitere Unterscheidung der Subpopulationen nach Vorbehandlungsstatus unter therapeutischen Gesichtspunkten keine Notwendigkeit mehr, da beide Regime (im Gegensatz zu pegyliertem Interferon [peg-IFN]+RBV) auch für relevante Gruppen von vorbehandelten, jugendlichen Patienten zugelassen sind [3, 4].

Das Vorliegen einer Zirrhose oder einer Leber- oder Nierentransplantation sind bei Jugendlichen sehr seltene Faktoren (siehe Abschnitt 3.2.3), weshalb eine Differenzierung in entsprechende einzelne Subpopulationen nach diesen Gesichtspunkten als nicht sinnvoll erachtet wird.

Eine Zusammenfassung nach Genotypen (entsprechend des G-BA-Beschlusses für die jeweilige ZVT) erscheint für die Nutzenbewertung auch unter dem Aspekt sinnvoll, dass bei weltweiter Genotyp-Verteilung der Schwerpunkt auf dem Genotyp 1 liegt, während andere Genotypen eine entsprechend geringe Prävalenz aufweisen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur ZVT basieren auf der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA [2]. Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1, 3, 4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: März 2019.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-087. Glecaprevir/Pibrentasvir. 2018.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90mg/400 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ursache

Bei der Hepatitis C handelt es sich um eine Entzündung der Leber, die durch eine Infektion mit HCV verursacht wird [1]. Das HCV ist ein im Durchmesser 40-60 nm großes, behülltes, einzelsträngiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus [2], welches aufgrund einer hohen Mutationsrate eine ausgeprägte genetische Variabilität zeigt. Derzeit sind 7 verschiedene Genotypen und 67 Subtypen klassifiziert [3, 4].

Die Verteilung der Genotypen unterscheidet sich geografisch: Weltweit ist Genotyp 1 der häufigste (46 %) und Genotyp 3 der zweithäufigste (30 %) Genotyp [5]. In Europa finden sich ebenfalls vorwiegend Infektionen mit den Genotypen 1 und 3 [6].

Bei der Hepatitis C handelt es sich zwar laut Infektionsschutzgesetz um eine in Deutschland meldepflichtige Infektionskrankheit, der HCV-Genotyp wird jedoch bei der Meldung nicht erfasst. Die exakte Verteilung der HCV-Genotypen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in Deutschland ist demnach nicht bekannt; Informationen hierüber können dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R) oder populationsbasierten Studien entnommen werden. Am häufigsten findet man in Deutschland Genotyp 1 und 3. Zusammen sind diese beiden Genotypen für ca. 90 % aller prävalenten Infektionen in Deutschland verantwortlich [7-9]. Auch bei Kindern und Jugendlichen finden sich vorrangig die Genotypen 1 (73,6 %) und 3 (14,7 %) [10]. Weitere Angaben zu Genotyp-Verteilung folgen in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10. Im Laufe der Jahre hat sich die Verteilung der Genotypen in Deutschland insgesamt leicht verändert. Bemerkenswert ist dabei die Zunahme der inzidenten Fälle vom HCV-Genotyp 3, welche die zunehmende Bedeutung von intravenösem (i.v.) Drogengebrauch als wichtigen Übertragungsweg für die HCV-Infektion indiziert [11]. Auch existieren Unterschiede in der Verteilung der Genotypen in Subgruppen der Patienten, beispielsweise in der Verteilung von Genotyp 1a und 1b in Abhängigkeit von der Altersstruktur [12].

Übertragung

HCV wird hauptsächlich über Blut übertragen, eine Virusübertragung über andere Körperflüssigkeiten ist sehr unwahrscheinlich [5, 6]. Zu den wichtigsten Risikogruppen in Deutschland zählen i.v. Drogenkonsumenten durch gemeinsamen Gebrauch von Spritzbesteck (einschließlich Haftinsassen), Personen, die Blut oder Blutprodukte vor der Einführung von HCV-Tests in den 90er Jahren erhalten haben, sowie Sexualpartner von HCV-infizierten Personen (einschließlich Männern, die Sex mit Männern haben [MSM]) [5, 6, 10, 13]. Insbesondere die Gruppe der i.v. Drogenkonsumenten wies ein erhöhtes Infektionsrisiko auf: Bei 78 % der 2017 in Deutschland gemeldeten Fälle von HCV-Infektionen mit bekanntem Übertragungsweg war injizierender Drogengebrauch die wahrscheinliche Infektionsquelle [5].

Bei pädiatrischen Patienten (Kindern [0 bis < 12 Jahre] und Jugendlichen [12 bis < 18 Jahre]) ist die vertikale Infektion von der Mutter auf das Kind der primäre Übertragungsweg [14, 15]. Das Risiko einer vertikalen Virustransmission wird auf 3-10 % geschätzt, wobei zu den Faktoren, die das Risiko einer vertikalen Transmission erhöhen, die Viruslast der Mutter und eine HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)-Koinfektion zählen [6, 16]. In einer Meta-Analyse wurde bei HIV-negativen Müttern eine Übertragungswahrscheinlichkeit von 5,8 % und bei HIV-koinfizierten Müttern von 10,8 % ermittelt [17]. Bisher konnte nicht belegt werden, dass ein Kaiserschnitt die vertikale HCV-Transmission reduziert und es besteht auch kein Anlass, Müttern vom Stillen abzuraten, solange sie keine evtl. blutenden Wunden an der Brust haben [16].

Neben der vertikalen Übertragung spielen bei Jugendlichen auch i.v. Drogengebrauch und Sexualkontakte als Übertragungsweg eine Rolle [10]. Keine hohe Relevanz bei Jugendlichen hat die Übertragung der Infektion über Blutprodukte in Deutschland, da im Jahr 1991 die flächendeckende diagnostische Testung aller Blutprodukte auf HCV eingeführt wurde [6]. In Ländern, in denen diese Kontrollen unzureichend sind, kommt es nach wie vor zu parenteralen Infektionen [14, 16]. In Deutschland hat etwa ein Fünftel der Bevölkerung einen Migrationshintergrund. Teilweise stammen Personen aus Hochprävalenzregionen und sind in den deutschen bevölkerungsbezogenen Umfragen nicht repräsentativ eingeschlossen. Der Anteil neu diagnostizierter Hepatitis-C-Fälle ist hierbei unbekannt. Zahlen können lediglich von Asylsuchenden, Patienten, die in Rettungsstellen behandelt werden oder Patienten, die beim Hausarzt einen medizinischen Check-up machen, abgeleitet werden. Es ist anzunehmen, dass diese Gruppe von Hepatitis C in höherem Ausmaß als die deutsche Allgemeinbevölkerung betroffen ist [5, 6]. In Immigrantengruppen aus Hochprävalenzländern kann die HCV-Übertragung über Blutprodukte somit ebenfalls eine Rolle spielen.

Krankheitsverlauf

Die Inkubationszeit einer HCV-Infektion beträgt zwischen 2 und 26 Wochen und liegt im Durchschnitt bei etwa 7-8 Wochen [6]. Etwa 75 % der Neuinfektionen verlaufen ohne auffällige klinische Symptomatik oder gehen mit nur unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen einher, weswegen sich viele Personen ihrer Infektion nicht bewusst sind [6]. Die

Diagnose der akuten Hepatitis C erfolgt deshalb häufig zufällig [18]. Bei etwa 15-25 % der akut infizierten Erwachsenen ist die körpereigene Immunreaktion stark genug und es kommt zu einer spontanen Abheilung (Spontaneous Clearance) der HCV-Infektion [18]. Bei Kindern kann es im Vergleich zu Erwachsenen häufiger zu einer spontanen Abheilung kommen, wobei sich hier Unterschiede im Hinblick auf den Übertragungsweg zeigen. Bei vertikal infizierten Kindern, bei denen das Immunsystem zum Zeitpunkt der Infektion noch nicht ausreichend ausgebildet ist, kommt es seltener zu einer spontanen Abheilung (2,4-25 %) als bei parenteral Infizierten: hier kann es bis zum Erreichen der Adoleszenz bei bis zu 45 % der Kinder zu einer spontanen Abheilung kommen. Dabei ist die spontane Abheilung bei vertikal infizierten Kindern abhängig vom Genotyp und weist bei Genotyp 3 eine höhere Rate auf als bei Genotyp 1 [15]. Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [19].

Die Mehrzahl der HCV-Infektionen (bis zu 85 %) geht in eine chronische Form über [6], die langfristig mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen (Leberzirrhose, hepatische Dekompensation, hepatozelluläres Karzinom [hepatocellular carcinoma, HCC]) und einer deutlich erhöhten Sterblichkeit einhergeht [1].

Die chronische HCV-Infektion ist definiert als eine länger als 6 Monate fortbestehende Infektion mit HCV [10]. Eine spontane Viruselimination und Ausheilung ist in der chronischen Phase der Infektion sehr selten [6]. Ferner ist sie durch Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsabfall und zum Teil auch durch Juckreiz und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet [6]. Bei Kindern und Jugendlichen ist der Verlauf einer chronischen HCV-Infektion in der Regel unauffällig und ohne ausgeprägte klinische Symptomatik [10]. Klinisch zeigen sich unspezifische und milde Symptome wie Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Inappetenz, Völlegefühl und gelegentlich Oberbauchbeschwerden. Extrahepatische Manifestationen (wie Glomerulonephritis oder Kryoglobulinämie) wurden auch bei Kindern und Jugendlichen beschrieben [10].

Im Verlauf der chronischen Hepatitis C entwickelt sich durch die kontinuierliche hepatozelluläre Entzündung langfristig eine sogenannte Fibrose [20]. Unter einer Fibrose versteht man die Anhäufung extrazellulärer Matrix (Bindegewebe) bzw. die Bildung von Narbengewebe als Konsequenz einer chronischen Entzündung der Leber. Eine fortschreitende Fibrose kann letztendlich zum Stadium der Zirrhose führen [20, 21]. Die Zirrhose ist charakterisiert durch die Ausbildung von Knoten im Gewebe aufgrund einer gestörten Gewebearchitektur, die eine verminderte Leberfunktion und einen veränderten Blutfluss zur Folge hat. Sowohl Fibrose als auch Zirrhose sind Auswirkungen des fortwährenden Wundheilungsprozesses, der aufgrund der durch die Entzündung verursachten chronischen Leberschädigungen einsetzt [22]. Bei Kindern und Jugendlichen sind die histologischen Befunde weniger stark ausgeprägt [10, 23]. Generell ist aber zu beachten, dass der Verlauf der Fibrose sehr variabel ist; auch bei langjährigem, gering progredientem Verlauf kann ein rascher Übergang in ein Zirrhosestadium erfolgen [10]. Es wird geschätzt, dass sich bei über 20 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C innerhalb von 20 Jahren als Spätfolge eine Zirrhose mit zunehmendem Funktionsverlust der Leber entwickelt [1].

Bei Kindern mit einer HCV-Infektion kommt es im Vergleich zu Erwachsenen häufiger zu einer spontanen Abheilung und sowohl ein fulminanter Verlauf als auch eine Krankheitsprogression mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose treten mit geringerer Wahrscheinlichkeit auf [24].

Bei der Leberzirrhose unterscheidet man zwischen einer kompensierten und einer dekompenzierten Zirrhose. Bei einer kompensierten Zirrhose ist die Leber in der Lage, den durch Vernarbung verursachten Schaden zu kompensieren und kann ihre Funktion größtenteils (manchmal vollständig) ausführen. Bei einer dekompenzierten Zirrhose dagegen sind die Vernarbungen so umfangreich, dass die noch funktionsfähigen Teile der Leber den Funktionsverlust der geschädigten Bereiche nicht mehr kompensieren können [25]. Bei ca. 30 % der mit HCV assoziierten Zirrhosen besteht das Risiko, im Laufe von 10 Jahren eine Leberdekomensation zu entwickeln [18]. Personen mit durch chronische Hepatitis C bedingter Leberzirrhose haben zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Die HCC-Inzidenz in Patienten mit Zirrhose liegt pro Jahr bei etwa 2–4 % [10]. Weltweit können etwa 25 % der HCC-Fälle auf eine HCV-Infektion zurückgeführt werden [26]. Die Sterblichkeit bei einer chronischen Hepatitis C wird vor allem durch das Vorliegen einer Leberzirrhose bzw. eines HCC bestimmt [10]. In Deutschland sterben jährlich ungefähr 1.300 Menschen an durch Hepatitis C verursachten Lebererkrankungen [27]. Die Langzeitauswirkungen einer HCV-Infektion auf die Leber können somit schwerwiegend bis tödlich sein.

Obwohl die chronische Hepatitis C-Infektion bei Kindern und Jugendlichen milder und die Krankheitsprogression langsamer verläuft, gibt es dennoch Fälle von Zirrhose und HCC in der Kindheit oder Jugend [28, 29]. Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Thalassämie und Eisenüberladung sowie Patienten, die in der Kindheit eine Chemotherapie erhalten haben, können früh im Krankheitsverlauf eine fortgeschrittene Fibrose entwickeln. Übergewicht in der Kindheit kann die Krankheitsprogression beschleunigen [30].

Die Spätfolgen einer chronischen Hepatitis C-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen sind aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufs meist erst im Erwachsenenalter relevant [31, 32], was den Stellenwert einer frühen Diagnosestellung unterstützt.

Prognoseparameter

Die folgenden Faktoren sind mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf, d. h. mit einer raschen Progression einer Fibrose/Zirrhose assoziiert [10, 33]:

- das aktuelle Alter/Alter bei Infektion,
- das männliche Geschlecht,
- Komorbiditäten (z. B. Alkoholkonsum, Übergewicht und Insulinresistenz),
- erhöhte Transaminasen,
- Vorliegen einer Steatose,
- sowie Koinfektion mit HIV oder Hepatitis-B-Virus (HBV).

Die Abschätzung der Prognose im Einzelfall ist jedoch problematisch, da die Fibroprogression nicht linear verläuft [10]. Virale Faktoren spielen eine starke Rolle in Bezug auf das virologische Ansprechen auf eine Behandlung; einen gesicherten Einfluss auf die Krankheitsprogression haben sie jedoch nach aktuellem Stand nicht [34].

Alter/Geschlecht

Personen, die sich in frühem Alter mit HCV infizieren (jünger als 25 Jahre), entwickeln weniger häufig eine chronische Hepatitis C als ältere Personen. Eine italienische Studie zeigte eine Chronizitätsrate von 56 % bei den 12-25-jährigen Patienten und 87 % bei den Patienten > 25 Jahre [18].

Einer der Hauptfaktoren, der den Progress einer Fibrose bei chronischen Hepatitis C-Patienten beeinflusst, ist das Alter, in dem es zur Infektion kam [35]. Des Weiteren scheint der Progress einer Fibrose nicht linear zu sein und bei älteren Patienten schneller zu erfolgen [18]. Auch war bei Personen ≥ 30 Jahre die Wahrscheinlichkeit höher, nach 20 Jahren eine Zirrhose zu entwickeln, als bei Personen < 30 Jahre [36]. Ein weiterer Faktor, der einen wichtigen Einfluss auf den Progress einer Fibrose hat, ist das Geschlecht: Die Progressionsrate (F3- und F4-Stadium) ist bei Männern beschleunigt [37] und eine spontane Abheilung der HCV-Infektion erfolgt bei Frauen häufiger als bei Männern, wenngleich sie sehr selten ist [38].

Komorbiditäten/Koinfektionen

Komorbiditäten sind eine wichtige Komponente beim Verlauf der HCV-Infektion. So ist die Suppression des Immunsystems (z. B. Patienten mit Organtransplantation, Hypogammaglobulinämie) mit einer aggressiveren Lebererkrankung verbunden [18]. Auch äußere Faktoren spielen eine Rolle. So ist der Alkoholkonsum für die Geschwindigkeit der Fibroeseentwicklung von besonderer Bedeutung: Patienten mit Hepatitis C, die Alkohol konsumieren, haben ein signifikant erhöhtes Risiko, fortgeschrittene Stadien einer Fibrose und

Leberzirrhose schneller zu entwickeln und weisen häufiger hepatische Dekompensationen und HCC auf [39].

Eine HCV-HIV-Koinfektion gilt ebenfalls als prognostisch ungünstig. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit chronischer Hepatitis C eine HCV-HIV-Koinfektion, vermutlich aufgrund der relativen Immunsuppression, die Entwicklung einer Leberfibrose/Zirrhose beschleunigt [18]. Der Progress der HIV-Erkrankung wird hierbei nicht beeinflusst, jedoch steigt das Risiko der HIV-Patienten, an einer Lebererkrankung zu sterben [40]. HCV-HIV-Koinfektionen sind besonders bei Drogenkonsumenten, bei Menschen mit Hämophilie (Bluterkrankheit) und MSM verbreitet [1, 18].

Grundsätzlich treten Komorbiditäten und Koinfektionen bei Kindern und Jugendlichen in geringerem Maße auf als bei Erwachsenen. Nichtsdestotrotz gelten Fettleibigkeit, Alkoholkonsum, HCV-HIV-Koinfektionen und Malignität auch im Kindesalter als prognostisch ungünstig [15, 31]. Die Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen würde daher in gleicher Weise wie erwachsene Patienten von einer frühen Therapie profitieren. Somit besteht hier ein dringender Bedarf an wirksamen, gut verträglichen Therapien.

Diagnose

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie basiert die Basisdiagnostik der Hepatitis C auf der Bestimmung spezifischer Antikörper gegen HCV-Proteine mittels Immunoassay. Da hierbei auch spontan ausgeheilte bzw. erfolgreich therapierte Infektionen erfasst werden, sollte bei positiven Befunden ein HCV-RNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion erfolgen, um das Vorliegen einer aktiven virämischen HCV-Infektion zu bestätigen [1, 6, 10].

Die grundsätzlichen Schritte der Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich nicht von denen bei Erwachsenen und sollten mindestens die Bestimmung der Transaminasen, von anti-HCV, quantitativer HCV-RNA und Genotypisierung beinhalten. Die Diagnose bei Kindern wird bei Müttern mit bekannter HCV-Infektion in der Regel in der Nachbeobachtungsphase nach der Geburt oder zu einem späteren Zeitpunkt als Zufallsdiagnose gestellt [10].

Für die Einschätzung der Erkrankung, insbesondere der entzündlichen Aktivität und der Leberfunktion, sind neben der klinischen Untersuchung verschiedene klinisch-chemische Basistests sowie ein Blutbild erforderlich [10]. Eine fortlaufende Bestimmung von Parametern zur Leberfunktion (unter anderem Blutgerinnung anhand der International Normalized Ratio [INR], Bilirubin, Albumin), Leberentzündung (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) sowie die Bestimmung des Blutbildes hilft, den Progress der Erkrankung zu überwachen. Eine sinkende Anzahl von Thrombozyten oder eine Abnahme des Albuminspiegels sind klare Anzeichen für das Fortschreiten der Erkrankung [10, 41].

Zur Abschätzung des Umbaus des Lebergewebes kommen verschiedene Methoden zum Einsatz. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt u. a. die Durchführung einer Oberbauchsonografie [10]. Lange war die pathohistologische Untersuchung von Leberbiopsaten Goldstandard zur Feststellung einer Zirrhose bei Patienten mit Verdachtsdiagnose einer Leberzirrhose [10].

Jedoch wird heute in der Regel auf eine Leberbiopsie verzichtet, wenn die Zirrhose durch nicht invasive Verfahren hinreichend bestätigt ist [10, 30]. Die Durchführung der Leberbiopsie wird damit auch bei differenzialdiagnostisch schwierigen Fragestellungen eher zur Ausnahme als zur Regel. Inzwischen kommen vorrangig nicht invasive Verfahren zur Bestimmung des Zirrhosestatus zum Einsatz, wie z. B. bildgebende Verfahren (transiente Elastografie [FibroScan®], ARFI [Acoustic Radiation Force Impulse] oder Magnetresonanzelastografie) oder die Kombination bestimmter Serummarker [42].

Stadieneinteilung der Fibrose/Zirrhose

Entzündung und Fibrose

Um den Progress der Lebererkrankung bei HCV-Patienten unterschiedlichen Stadien zuzuordnen und so die Diagnose und/oder Prognose der Patienten besser abschätzen zu können, werden für Entzündung und Fibrose unterschiedliche Score-Systeme angewendet [13]. Für die Einteilung des Entzündungsgrades der Leber (Grading) sowie der verschiedenen Fibrotestadien (Staging) wird häufig der METAVIR-Score herangezogen. Auch andere Scoringssysteme zur Bewertung der Fibrose sind anerkannt und verfügbar, wie beispielsweise der Score nach Ishak oder auch der Score nach Batts und Ludwig [43].

Für die Darstellung des Staging wird beim METAVIR-Score eine 5-Punkte-Skala verwendet. Wie beim Ishak-Score wird dabei in erster Linie die Ausdehnung der Fibrose (F0-F4) berücksichtigt [44]. Das Grading der entzündlichen Aktivität wird mittels einer 4-Punkte-Skala (A0-A3) abgebildet [44] (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Grading/Staging nach METAVIR-Score

Grading	Score	Staging	Score
Keine Entzündung	A0	Keine Fibrose	F0
Milde Entzündung	A1	Portale Fibrose ohne fibröse Septen	F1
Moderate Entzündung	A2	Portale Fibrose mit wenigen fibrösen Septen	F2
Schwere Entzündung	A3	Zahlreiche fibröse Septen ohne Zirrhose	F3
		Zirrhose	F4

Quelle: Modifiziert nach [44]

Zirrhosestadien

Für die Bewertung der Leberfunktion und des kurzfristigen Mortalitätsrisikos bei Patienten mit Leberzirrhose werden verschiedene Leberfunktionsparameter, Laborwerte und klinische Parameter kombiniert und durch den Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score oder den Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score dargestellt. Der MELD-Score findet dabei insbesondere bei Patienten Anwendung, die eine Transplantation benötigen.

Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score

Der CTP-Score fasst Laborparameter (Bilirubin, Albumin und INR) sowie klinische Komplikationen der Zirrhose (Aszites und Enzephalopathien) zusammen (siehe Tabelle 3-4). Die Patienten werden drei verschiedenen Stadien (Child A mit 5-6 Punkten; Child B mit 7-9 Punkten und Child C mit 10-15 Punkten) zugeordnet [45]. Bei Patienten im Stadium A befindet sich die Leberfunktion in einem kompensierten Zustand, im Stadium B und C hingegen in einem dekompenzierten Zustand.

Tabelle 3-4: Punktekriterien des Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin mg/dL	< 2,0	2,0 - 3,0	> 3,0
Albumin g/dL	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
INR (Blutgerinnung)	< 1,7	1,7 - 2,3	> 2,3
Aszites (Bauchwassersucht)	Keine	Leicht zu kontrollieren	Kaum zu kontrollieren
Hepatische Enzephalopathie (Schädigung/Veränderung des Gehirns)	Keine	Minimal (Grad I-II)	Koma (fortgeschritten) (Grad III-IV)
Der CTP-Score wird durch die Summe der Scores von Bilirubin, Albumin, INR (anhand der Prothrombinzeit), Aszites und Enzephalopathie berechnet (zwischen 5-15 Punkten). Klasse A wird definiert durch das Erreichen von 5-6 Punkten, Klasse B durch 7-9 Punkte und Klasse C durch 10-15 Punkte. Abkürzungen: CTP: Child-Turcotte-Pugh; INR: International Normalized Ratio			

Quelle: Modifiziert nach [45]

Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score

Der MELD-Score wurde 2002 eingeführt und dient der Priorisierung von Patienten mit höchster Therapiedringlichkeit bei der Organzuteilung im Rahmen von Lebertransplantationen. Der Score basiert auf den drei gängigen Laborparametern INR, Kreatinin und Bilirubin und wird mittels folgender Formel berechnet [46]:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \text{Log}_e (\text{Kreatinin}) + 3,78 \times \text{Log}_e (\text{Bilirubin}) + 11,2 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 6,43$$

Ein hoher Score zeigt an, dass der Patient ein höheres Mortalitätsrisiko aufweist als ein Patient mit einem geringen Score [46].

Zielpopulation

Die Zielpopulation von G/P umfasst, unabhängig vom Genotyp und vom Status der Vorbehandlung, jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit einer chronischen HCV-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Leber- oder Nierentransplantation, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepatienten) und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion [47].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die HCV-Infektion gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit und zählt zu den bedeutendsten Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC [5]. Nach Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften ist eine frühzeitige Behandlung der HCV-Infektion in jedem Fall angezeigt [10, 30].

Das Ziel der antiviralen Therapie ist die dauerhafte Elimination des HCV aus dem Körper und damit verbunden die Heilung der chronischen Hepatitis [1, 10, 30]. Eine anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR) ist als fehlender Nachweis von HCV-RNA 12 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie definiert (SVR₁₂) [10].

Eine effektive antivirale Therapie und damit das Erreichen einer SVR verhindert mögliche extrahepatische Krankheitsmanifestationen sowie das Fortschreiten der Lebererkrankung, reduziert das Risiko für die Entwicklung eines HCC und verbessert die Lebensqualität der Patienten [1, 30]. Zudem wird durch die Elimination des Virus die Möglichkeit der Übertragung auf andere Personen unterbunden und führt demnach zu einer Senkung der Krankheitslast und Mortalität in der Bevölkerung durch weitere HCV-Infektionen [1].

Gerade in frühen Stadien ist es wichtig, wirksame Therapien einzusetzen, um eine langfristige Schädigung der Leber zu vermeiden bzw. die Schäden so gering wie möglich zu halten [34]. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist entscheidend, da Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose auch bei Erreichen einer SVR ein weiterhin erhöhtes Restrisiko für ein HCC haben [30, 48].

Durch die Entwicklung neuer direkt antiviral wirksamer Substanzen (direct-acting antiviral agent, DAA) haben sich in den letzten Jahren die Heilungschancen der HCV-Infektion deutlich verbessert [1]. Für die Population der jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion existierten bisher lediglich zwei zugelassene, interferonfreie Therapieoptionen: LDV/SOF±RBV (in den Genotypen 1, 3, 4, 5 oder 6) und SOF+RBV (in den Genotypen 2 oder 3) [49, 50]. Diese beiden Therapieoptionen lösten interferonbasierte Therapieoptionen als bisherigen Therapiestandard ab.

Mit LDV/SOF±RBV und SOF+RBV stehen zwei Therapieoptionen zur Verfügung, welche allerdings nicht für alle Patienten RBV-frei sind [51, 52]. Die Gabe von RBV ist verteilt auf mehrere Tabletten zu zwei Tageszeitpunkten und geht mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen (allen voran Anämie) einher [53, 54]. Diese Nebenwirkungen beeinträchtigen die Verträglichkeit der Therapie, die Lebensqualität der Patienten während der Therapie, aber auch

die Anwendbarkeit der Therapien bei bestimmten Patientengruppen (entsprechend der Warnhinweise und Gegenanzeigen von RBV [55]). Gemäß aktuell gültiger Leitlinie sollte eine RBV-freie Therapie daher bevorzugt eingesetzt werden [10].

LDV/SOF und SOF+RBV sind darüber hinaus bei Jugendlichen keine pangenotypisch zugelassenen Therapieoptionen. Pangenotypische Therapieregime benötigen eine hohe antivirale Wirksamkeit und eine hohe Resistenzbarriere in allen Genotypen. Es besteht somit auch bei Jugendlichen ein Bedarf an pangenotypisch wirksamen Therapieoptionen mit hoher Resistenzbarriere.

Eine virale Resistenzanalyse vor einer Ersttherapie sollte nach aktuell gültiger, deutscher S3-Leitlinie nicht generell erfolgen. Einige der bei Erwachsenen zugelassenen DAA weisen jedoch eine niedrige Resistenzbarriere auf [56], wodurch die antivirale Wirksamkeit der DAA bei bestimmten Resistenzvarianten stark vermindert ist; damit steigt das Risiko eines Therapieversagens (insbesondere Relapse) teils erheblich [10]. Hieraus resultiert die Notwendigkeit, Therapieoptionen mit verbessertem Resistenzprofil einzusetzen, die unabhängig von Resistenzen eine hohe Effektivität, gemessen an SVR₁₂-Raten, aufweisen [10].

Ein weiterer medizinischer Bedarf besteht in der Verkürzung der Therapiedauer, da hierdurch das Risiko eines Auftretens von Nebenwirkungen und der Aufwand für das Therapiemonitoring reduziert werden kann und der Patient schneller Gewissheit über den Therapieerfolg erlangt.

Des Weiteren gibt es für einige, jugendliche Patientengruppen nach wie vor keine zugelassenen bzw. nur stark anwendungsbeschränkte Interferon (IFN)-freie Behandlungsoptionen und daher einen hohen medizinischen Bedarf an weiteren therapeutischen Optionen. Zu diesen Patientengruppen zählen in den HCV-Genotypen 2 und 3 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. Dialysepatienten und Patienten mit RBV-Unverträglichkeit [49, 57].

RBV-Freiheit in der G/P-Therapie

RBV ist ein synthetisches Nukleosidanalogon, welches gegen eine Vielzahl von Viren wirksam ist. RBV wurde vor der Zeit der neueren DAA-Regime (vor 2014) nur in Kombination mit IFN zur Therapie der HCV-Infektion eingesetzt [58]. Allerdings ist es je nach Patientengruppe auch bei den heutigen IFN-freien HCV-Therapien mit DAA teils noch notwendig, RBV hinzuzugeben [10]. Die häufigsten RBV-assoziierten Nebenwirkungen unter DAA-Regimen sind Schlaflosigkeit, Pruritus, Reizhusten und hämolytische Anämien [10]. Diese Nebenwirkungen können die Lebensqualität und die Therapieadhärenz der Patienten beeinträchtigen [53, 54, 59].

Neben dem Verträglichkeitsprofil bestehen bestimmte Gegenanzeigen bei der Anwendung von RBV. So können bestimmte Patientengruppen (wie beispielsweise Patienten mit bestimmten Formen von Herzerkrankungen oder Patienten mit Hämoglobinopathien) kein RBV erhalten. Somit stehen für diese Patientengruppen nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Bei der Therapie mit LDV/SOF von jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit Genotyp 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, nach einer Lebertransplantation (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) oder mit dekomensierter Zirrhose (unabhängig vom Transplantationsstatus) wird bei 12-wöchiger Behandlung die Kombination primär mit RBV eingesetzt. In bestimmten Konstellationen kann eine RBV-freie Therapie in Betracht gezogen werden, teilweise unter Verlängerung der Therapie. Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit Genotyp-3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung können im Rahmen einer 24-wöchigen Therapie mit LDV/SOF+RBV behandelt werden [51]. Für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit Genotyp 2- oder 3-Infektion ist SOF nur in Kombination mit RBV zugelassen [52]. Entsprechend existiert bei Jugendlichen derzeit kein IFN-freies DAA-Regime, welches innerhalb der Zulassung gänzlich frei von RBV empfohlen wird.

G/P ist eine neue Therapieoption, die zur Behandlung von jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C mit den Genotypen 1-6 ohne die Zugabe von RBV zugelassen ist. Diese neue Therapieoption deckt sich mit der aktuell gültigen Leitlinie, welche den Einsatz einer RBV-freien Therapie der chronischen Hepatitis C bevorzugt.

G/P zur Therapie von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und Dialysepatienten

Für Patienten mit Nierenerkrankungen, insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten, gab es bislang nur wenige Therapieoptionen. In Patienten mit schweren Nierenerkrankungen können HCV-Medikamente, die renal eliminiert werden, nur begrenzt eingesetzt werden [10].

RBV wird renal eliminiert. Aufgrund der Verminderung der Kreatinin-Clearance ist die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verändert [55]. Bei Patienten mit einer verminderten Kreatinin-Clearance bzw. bei Dialysepatienten ist daher eine Dosisanpassung von RBV erforderlich sowie eine engmaschige Kontrolle auf die Entwicklung einer Anämie [55]. Die aktuellen S3-Therapieleitlinien empfehlen entsprechend bei Patienten mit RBV-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit den bevorzugten Einsatz einer RBV-freien Therapie [10].

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist eine SOF-basierte antivirale Therapie nicht empfohlen, da SOF und seine Metabolite renal eliminiert werden [10]. LDV wird vermutlich langsam oxidativ metabolisiert und biliär ausgeschieden. Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind bei Niereninsuffizienz allerdings die Einschränkungen des Einsatzes von SOF zu beachten [10].

Die deutschsprachige Nephrologie richtet sich nach dem internationalen Standard der evidenzbasierten Leitlinien von KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Demnach wird die chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD) in fünf chronische Nierenerkrankungsstadien eingeteilt [60]. Beide zugelassenen Therapien für

jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) sind SOF-basiert. SOF ist für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (CKD-Stadien 4+5) nicht zugelassen [50]. Für die Kombination LDV/SOF liegen in begrenzten Umfang Sicherheitsdaten vor [49]. SOF/LDV sollte demnach bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn alternative Behandlungsregime, die für diese Patienten empfohlen werden, nicht angewendet werden können [49]. Somit sind die bei jugendlichen Patienten zugelassenen IFN-freien Therapieoptionen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtigen Patienten teils nicht zugelassen bzw. teils nur eingeschränkt anwendbar.

Mit G/P steht nun eine pangenotypische Therapie für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz (einschließlich dialysepflichtigen Patienten) zur Verfügung.

Hohe Resistenzbarriere von G/P ohne Notwendigkeit für eine Resistenztestung bei Ersttherapie

Die Vermeidung von viralen Resistenzen gegenüber DAA stellt nach wie vor eine Herausforderung in der Entwicklung neuer DAA dar [61, 62]. Aufgrund der hohen Replikationsrate und der Leseungenauigkeit der viralen RNA-Polymerase entstehen vor Therapiebeginn in jedem infizierten Patienten HCV-Quasispezies, die sich genetisch leicht unterscheiden. Einige dieser HCV-Mutanten können zu einer Resistenz gegenüber der antiviralen Therapie führen [62, 63]. Zudem kann auch der Selektionsdruck einer antiviralen Therapie bestimmte Virusmutanten gegenüber dem Wildtyp bevorzugen. Diese präexistente oder selektionierten resistenzassoziierten Substitutionen (RAS) gegenüber DAA beeinflussen deren antivirale Aktivität und können sich negativ auf die Heilungsrate auswirken und/oder zu einem viralen Durchbruch unter Therapie oder einem Relapse nach Abschluss der Therapie führen [10, 61, 64]. Ein Versagen auf eine DAA-Therapie ist mehrheitlich mit dem Nachweis von RAS in den betreffenden Zielstrukturen verbunden, insbesondere bei Einsatz von Inhibitoren des nicht strukturellen Proteins (NS) 5A. Diese NS5A-RAS können dabei bis zu vielen Jahren persistieren [10, 63, 64].

Für die bei Jugendlichen zugelassene Kombinationstherapie LDV/SOF konnte eine verminderte SVR-Rate bei präexistenten RAS im Bereich des NS5A-Gens, insbesondere bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion, Re-Therapie und Zirrhose gefunden werden [10]. Die Bedeutung viraler Resistenzen bei der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Genotyp 4-, 5- oder 6-Infektion ist aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Zulassungsstudien unklar. Insgesamt kann die Anfälligkeit gegenüber Resistenzen das Risiko einer nicht erfolgreichen Behandlung für Arzt und Patient erhöhen.

Im Vergleich zum NS5A-Inhibitor LDV zeichnet sich Pibrentasvir (PIB) durch eine deutlich höhere Resistenzbarriere aus und ist daher auch bei HCV-Varianten mit resistenzassoziierten NS5A-Substitutionen hochwirksam, welche die Effektivität der Therapie vor allem in den HCV-Genotypen 1a und 3 einschränken [30, 56, 65]. Auch Glecaprevir (GLE) weist im Vergleich zu verschiedenen NS3/4A-Inhibitoren ein besseres Resistenzprofil auf und ist auch

bei HCV-Varianten mit NS3/4A-Substitutionen, die zu einer Resistenz gegenüber anderen NS3/4A-Inhibitoren führen, antiviral wirksam [56]. Diese Vorteile im Resistenzprofil sowie die Kombination der beiden Wirkstoffe mit nicht überlappenden Resistenzprofilen minimieren das Risiko eines Therapieversagens. Bei der Therapie mit G/P entfällt entsprechend eine Resistenztestung vor Therapiebeginn.

Wirksamkeit von G/P bei Patienten mit HCV vom Genotyp 3 und pangenotypischer Einsatz von G/P

Lange Zeit war die zur Verfügung stehende Auswahl an HCV-Medikamenten für erwachsene Patienten auf die Wirksamkeit in nur einigen Genotypen (überwiegend Genotyp 1 und 4) eingeschränkt. Zurückzuführen ist dies oftmals darauf, dass einige Kombinationstherapien in schwierig zu behandelnden Genotypen keine ausreichende antivirale Wirksamkeit besitzen [10, 30].

Der Genotyp 3, der von allen Genotypen in Deutschland am zweithäufigsten auftritt, ist bislang am schwersten behandelbar [66]. Zur Therapie von jugendlichen Patienten mit Genotyp 3 stehen LDV/SOF+RBV und SOF+RBV zur Verfügung. Die Therapie mit LDV/SOF ist gemäß Fachinformation im Genotyp 3 ausschließlich für Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten nach Versagen einer vorherigen Behandlung, bei einem hohen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und ohne alternative Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen. Die Behandlungsdauer beträgt für diese Patientengruppe 24 Wochen mit der Zugabe von RBV [49]. Die Durchführung einer Kombinationstherapie mit LDV/SOF wird bei erwachsenen Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion nicht zur Ersttherapie empfohlen [10]. In einer kleinen Phase-2-Studie (n = 51) konnte bei Erstbehandlung mit LDV/SOF (12 Wochen) eine SVR-Rate von nur 64 % erreicht werden. Durch die zusätzliche Gabe von RBV wurde die SVR-Rate bei therapienaiven Patienten auf 100 % gesteigert. Bei vorbehandelten Patienten lagen die SVR-Raten jedoch in dieser Kombination bei nur 82 % [49]. Die Fachinformation empfiehlt daher eine konservative Behandlungsdauer von 24 Wochen unter der Zugabe von RBV. Da es bei den Therapieversagern nicht zu einer Selektion von NS5A-Resistenzen kam, wird von einer allenfalls geringen antiviralen Aktivität von LDV im Genotyp 3 ausgegangen. Die beobachteten SVR-Raten waren daher vermutlich im Wesentlichen auf die Aktivität von SOF mit und ohne die Gabe von RBV zurückzuführen [10].

Die Kombination SOF+RBV wird bei jugendlichen Patienten mit Genotyp-3-Infektion über 24 Wochen angewendet [50]. Für erwachsene Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion (einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose) wird die Therapie mit SOF+RBV über 24 Wochen inzwischen nicht mehr als primäre Therapieoption zur Ersttherapie in der S3-Leitlinie empfohlen, da die SVR-Raten mit 80 % signifikant niedriger lagen im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Velpatasvir/SOF [10]. Bei Studien mit jugendlichen Patienten wurden mit SOF/RBV hingegen höhere SVR₁₂-Raten von 97 % beobachtet [50]. Aufgrund der Therapiedauer von 24 Wochen, der Notwendigkeit von RBV und des nicht pangenotypischen Wirkprofils besteht dennoch im Genotyp 3 ein therapeutischer Bedarf.

Mit G/P kann die Therapiedauer für therapienaive Patienten mit Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose auf 8 Wochen verkürzt werden. Für therapienaive Patienten mit Zirrhose liegt die empfohlene Therapiedauer bei 12 Wochen, für vorbehandelte (IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV) Patienten mit Genotyp-3-Infektion kann die Therapiedauer mit G/P auf 16 Wochen verkürzt werden [47]. Neben der Verkürzung der Therapiedauer steht mit G/P für alle Patienten mit Genotyp-3-Infektion eine RBV-freie Therapieoption zur Verfügung.

Bei erwachsenen Genotyp-3-Patienten erreichte die Kombination G/P in klinischen Studien SVR-Raten zwischen 95 % und 98 % bei fachinformationskonformer Behandlung [47]. Daten zur Anwendung von G/P aus der Praxis in Deutschland in erwachsenen Patienten über alle Genotypen stehen aus einer Interimsanalyse des DHC-R zur Verfügung. Die Daten wurden zwischen dem August 2017 und dem Oktober 2018 an 135 Standorten in Deutschland erhoben (n = 1333). Die Baseline-Analyse enthielt 1242 erwachsene Patienten (therapienaiv, therapieerfahren, ohne oder mit kompensierter Zirrhose), die entsprechend der Fachinformation 8, 12 oder 16 Wochen mit G/P behandelt wurden. In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse zur Effektivität (n = 609) waren 199 Patienten mit Genotyp-3-Infektion enthalten; 97 % der Patienten über alle Genotypen und 96 % der Patienten mit Genotyp-3-Infektion erreichten eine SVR₁₂ [67].

Durch die Zulassung von G/P steht jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) eine hocheffektive, RBV-freie antivirale Therapie zur Verfügung, ohne Notwendigkeit für eine Resistenztestung. Bestimmte Genotyp-3-Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose) profitieren zudem von einer deutlich verkürzten Therapiedauer von 24 auf 8 Wochen.

Optimierung des Therapieansatzes durch G/P

Neben den oben genannten Aspekten besteht grundsätzlich ein medizinischer Bedarf nach einer Optimierung des Therapieansatzes. Aktuell verkomplizieren viele Faktoren das Therapiemanagement mit IFN-freien Regimen. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem Arzneimittelinteraktionen sowie Abhängigkeiten der Therapie von Viruslast, Resistenzen und weiteren Laborparametern. Für die bei Jugendlichen zugelassenen Therapieregime bestehen Empfehlungen, die Höhe der Viruslast [10, 49, 50] sowie weitere negative prädiktive Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien assoziiert waren (z. B. fortgeschrittene Fibrose, IL28B-Non-CC-Genotyp) zu beachten [50]. Für G/P bestehen keine Abhängigkeiten der Therapiedauer von den erwähnten Faktoren. Somit wird mit G/P insgesamt eine Optimierung des Therapieansatzes erreicht.

HCV-infizierte Patienten können eine Vielzahl an Begleitmedikationen einnehmen, um Komorbiditäten und/oder die Nebenwirkungen der HCV-Therapie zu behandeln [68]. Bei der gleichzeitigen Einnahme von HCV-Medikamenten und Begleitmedikationen können pharmakologische Wechselwirkungen auftreten. Vor dem Einsatz jeglicher DAA sollen daher mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten, Heilpflanzen oder Drogen geprüft werden [10]. Grundsätzlich kommen Wechsel auf andere DAA-Regime, Dosisanpassungen der DAA- oder der Begleittherapie sowie Pausierungen der Begleitbehandlungen zum Management von Medikamenteninteraktionen in Frage [10]. Bei GLE und PIB handelt es sich lediglich um

schwache Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP)1A2 und CYP3A, wodurch keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit der Mehrheit der Begleitmedikationen zu erwarten sind [69, 70]. Bestehende Interaktionen wurden in entsprechenden Interaktionsstudien untersucht und sind in Fachinformation und relevanten Informationsportalen beschrieben [47].

Fazit

Durch die heute zugelassenen Therapieoptionen wird der hohe therapeutische Bedarf für die medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) nicht vollumfänglich gedeckt. Die Therapie mit G/P bietet die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressiert zudem den bislang bestehenden therapeutischen Bedarf in einigen Patientengruppen:

- RBV-Freiheit in allen HCV-Genotypen
- Zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten). Für einige dieser Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption (z. B. Patienten mit Genotyp-2-Infektion sowie therapienaive Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose).
- Hohe Heilungsraten von 100 % (SVR₁₂) bei jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) über alle untersuchten Genotypen in der Zulassungsstudie M16-123 (DORA)
- Pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten ohne Zirrhose)
- Hohe Resistenzbarriere (ohne Notwendigkeit zur Resistenztestung)
- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss von Baseline-Parametern

G/P bietet demnach jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue, hochwirksame, IFN- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit. G/P weist zudem auch bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit Genotyp-3-Infektion oder Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten, sehr gute Heilungsraten auf (vgl. Modul 4A).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Datenlage zur Epidemiologie der Hepatitis C in Deutschland ist insgesamt vage, obwohl es sich laut Infektionsschutzgesetz um eine meldepflichtige Infektionskrankheit handelt. Dies liegt zum einen daran, dass die eingesetzten labordiagnostischen Marker keine Rückschlüsse auf die Dauer, Aktualität oder Chronifizierung der Infektion ermöglichen. Zum anderen verläuft bei einem großen Teil der Erkrankten (etwa 75 %) die Infektion asymptomatisch oder unspezifisch. Dadurch werden Diagnosen entweder verspätet oder überhaupt nicht gestellt bzw. gemeldet [5, 71, 72]. Die Gesamtheit der übermittelten Fälle enthält demnach einen erheblichen Anteil bereits chronischer Hepatitis-C-Fälle. Sofern die Neuinfektionsrate auf Basis dieser Erstdiagnosen geschätzt wird, kann es hierdurch zu einer Überschätzung der Neuinfektionsrate kommen.

Bis Ende 2014 war das Vorliegen einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus anhand eines HCV-Antikörpernachweises meldepflichtig, unabhängig vom Vorliegen einer aktiven Infektion und dem klinischen Bild. Dies führte zur Meldung von bereits spontan ausgeheilten und eventuell auch von erfolgreich therapierten Infektionen, sowie zu einer unbekannten Zahl von Mehrfachmeldungen und -erfassungen. Daraus resultierte demnach eine Überschätzung der Zahl der Neuinfektionen. Zur Annäherung an die wahre Inzidenz von Neudiagnosen wurde die Falldefinition des Robert Koch-Instituts (RKI) am 01. Januar 2015 dahingehend geändert, dass nur der direkte Erregernachweis über die HCV-RNA und damit nur eine aktive virämische Infektion, als tatsächlicher HCV-Fall behandelt wird und meldepflichtig ist [1, 5, 71]. Während in den Jahren 2015 und 2016 noch 70 bzw. 21 % der Fälle nach alter Falldefinition erfasst wurden, lag dieser Anteil im Jahr 2017 nur noch bei 2,2 % [5, 71].

In Deutschland existieren zwar Empfehlungen zum Screening auf Hepatitis C [10], diese sind allerdings nicht verpflichtend und ein systematisches Screening wird nicht durchgeführt. Dadurch sowie durch den häufig asymptomatischen Verlauf der chronischen Hepatitis C wird ein unbekannter Anteil an Hepatitis-C-Erkrankungen nicht diagnostiziert. Hier bleibt eine Unsicherheit in der Datenlage bei Erwachsenen hinsichtlich der Prävalenz der Hepatitis C in Deutschland.

Eine noch höhere Unsicherheit der Datenlage besteht für die Gruppe der jugendlichen Patienten. Der klinische Verlauf der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ist in der Regel unauffällig und ohne ausgeprägte klinische Symptomatik, Spontaneliminationen des Virus sind möglich [10]. Auch wenn Spontaneliminationen bei vertikaler Infektion aufgrund des noch unreifen Immunsystems des Kindes nur in geringem Maße zu erwarten sind (siehe auch Abschnitt 3.2.1), liegen sie in den ersten 3-5 Lebensjahren zwischen 6 und 20 % [10]. Bei parenteral infizierten Kindern kann es bis zum Erreichen der Adoleszenz bei bis zu 45 % zu einer spontanen Abheilung kommen [15]. In den beiden bundesweiten Studien des RKI, die bisher zur Ermittlung der HCV-Prävalenz in Deutschland durchgeführt wurden, waren Kinder und Jugendliche ausgeschlossen [72, 73]. Für diese Population stehen daher kaum Daten zur HCV-Prävalenz in Deutschland zur Verfügung; valide Aussagen zur Epidemiologie sind schwer zu treffen. Zur Einordnung und Unterstützung der Datenlage zur Epidemiologie der

chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen werden daher im Folgenden die Angaben zur Epidemiologie der Erkrankung bei Erwachsenen jeweils kurz ausgeführt.

Prävalenz der Hepatitis C

Datenlage bei Erwachsenen

Die erste repräsentative gesamtdeutsche Untersuchung zum Gesundheitszustand der Erwachsenenbevölkerung wurde 1998 mit dem Bundesgesundheitsurvey (BGS98) durchgeführt. Insgesamt 6.748 Teilnehmer wurden dabei in den Jahren 1997-1999 auf serologische Marker der Hepatitis C untersucht [73]. Die Prävalenz von HCV-Antikörpern (Anti-HCV-Prävalenz) lag bei 0,4 %. Nur 83,7 % der Personen mit positivem HCV-Antikörper-Nachweis waren HCV-RNA-positiv und damit akut infektiös. Die aktuellsten bevölkerungsbezogenen Untersuchungen zur Seroprävalenz von Hepatitis C stammen aus der ersten Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), welche durch das RKI in 180 Städten und Gemeinden in Deutschland durchgeführt wurde. Während in dieser Studie die Anti-HCV-Prävalenz bei 0,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 0,1 %–0,5 %) lag (siehe Tabelle 3-5), waren nur ungefähr zwei Drittel (0,2 %) der untersuchten HCV-Antikörper-positiven Personen auch HCV-RNA-positiv [72].

Im Gegensatz zu Untersuchungen aus vorangegangenen Jahren zeigen die Daten der DEGS1 keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Jedoch zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Altersklassen. In der Altersgruppe der unter 40-Jährigen zeigten sich weder bei Frauen noch bei Männern positive Befunde (Tabelle 3-5). Sowohl in der Altersgruppe der 40-49-Jährigen als auch der 50-59-Jährigen lag die Prävalenz von Hepatitis-C-Seromarkern bei Männern höher als bei Frauen. Insgesamt nahm die Seroprävalenz bei Männern mit steigender Altersklasse ab, in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen wurden keine positiven Befunde nachgewiesen. In der Altersgruppe der 60-69-Jährigen zeigten sich bei Frauen mehr positive Befunde als bei Männern, der Anteil lag auch im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen bei Frauen höher. Der höchste Anteil an positiven Befunden wurde bei Frauen in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen nachgewiesen (1,2 %).

Bei der BGS98 wurden bereits in der Altersgruppe der 20-29-Jährigen positive Befunde gemeldet [72].

Tabelle 3-5: Prävalenz von Hepatitis C-Seromarkern (Anti-HCV bestätigt positiv und/oder HCV-RNA positiv) nach Geschlecht und Altersgruppen aus DEGS1 2008-2011 in Prozent mit 95 %-Konfidenzintervallen. $n_{\text{ungewichtet}} = 7.047$

	18-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	Gesamt
Frauen	0	0	0	0,2 (0,0 - 0,8)	0,1 (0,0 - 0,9)	0,4 (0,1 - 1,9)	1,2 (0,3 - 5,6)	0,3 (0,1 - 0,8)
Männer	0	0	0	0,6 (0,1 - 2,6)	0,5 (0,1 - 2,3)	0,2 (0,0 - 0,8)	0	0,3 (0,1 - 0,7)
Gesamt	0	0	0	0,4 (0,1 - 1,3)	0,3 (0,1 - 1,1)	0,3 (0,1 - 0,9)	0,7 (0,1 - 3,2)	0,3 (0,1 - 0,5)

Quelle: [72]

Es ist davon auszugehen, dass die im BGS98 und der DEGS1 ermittelten Anti-HCV-Prävalenzen die Gesamtprävalenz unterschätzen, da verschiedene Risikogruppen wie Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern und Justizvollzugsanstalten, Menschen aus Ländern mit höherer HCV-Prävalenz, Personen mit injizierendem Drogengebrauch, Obdach- und Wohnungslose ausgeschlossen oder nicht repräsentativ vertreten waren [5, 72]. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren waren in beiden Untersuchungen ebenfalls ausgeschlossen.

Deutlich höhere Prävalenzen zeigen Ergebnisse einer vom RKI initiierten Studie zu Drogen und chronischen Infektionskrankheiten in Deutschland (DRUCK-Studie) [74]. Diese Studie untersuchte die Verbreitung des HBV, HCV und HIV bei i.v. Drogenkonsumenten in acht Städten mit einer größeren Drogenszene. Die Altersspanne der Gesamtstudienpopulation betrug 17-65 Jahre. Die Anti-HCV-Prävalenz lag je nach Studienstadt zwischen 42 % und 73 % [74]. HCV-RNA-positiv, und demnach potenziell behandlungsbedürftig, waren 23 %-54 % der Personen. Auch bei Gefängnisinsassen wurden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich höhere Prävalenzraten berichtet [1].

Erwartungsgemäß liegt die HCV-Prävalenz in Metropolregionen mit mehr Risikogruppen höher als in ländlichen Gegenden. In einer Studie mit erwachsenen Patienten zweier Notaufnahmen in Berlin und Frankfurt lag die Anti-HCV-Prävalenz bei 2,6 % (95 % Konfidenzintervall: 2,4-2,8) [75]. Eine vergleichbare Prävalenzrate von 2,7 % wurde in einer Studie mit erwachsenen Patienten eines Notfallkrankenhauses in der Metropolregion Frankfurt/Rhein-Main gezeigt [76]. Auch in diesen Studien waren jedoch nur 68 % [75] bzw. 42 % [76] der untersuchten HCV-Antikörperpositiven Personen auch HCV-RNA-positiv und demnach aktiv infektiös.

Nur bei HCV-RNA-positiven Patienten liegt eine anhaltende Virusreplikation mit möglicher Indikation zu einer antiviralen Behandlung vor [10]. Vor dem Jahr 2015 gingen in die Berechnung der Prävalenzraten jedoch auch Personen ein, die lediglich HCV-Antikörper-positiv, aber nicht aktiv infektiös erkrankt waren [5]. Bislang publizierte Prävalenzraten basieren auf der Anti-HCV-Prävalenz und enthalten entsprechend auch Personen mit bereits spontan ausgeheilten und eventuell auch erfolgreich therapierten Infektionen. Im BGS98 und

in der DEGS1 lag der Anteil aktiver Infektionen bei nur etwa 84 % bzw. 67 % der Anti-HCV-positiven Personen. Die publizierten Prävalenzraten vor der Änderung der Falldefinition stellen daher eine Überschätzung der tatsächlichen virämischen Prävalenz dar.

Es ist weiterhin davon auszugehen, dass durch die seit 2011/2014 verfügbaren hoch wirksamen Therapien (v. a. jene ab 2014 mit SVR-Raten von > 90 %), ein signifikanter Anteil an diagnostizierten, erwachsenen Patienten therapiert und ausgeheilt sein wird, und keine neue/weitere Therapie benötigt wird. Seit 2016 hat sich durch die weitere Zulassung von DAA das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten nochmals erweitert, so dass nahezu alle erwachsenen Patienten unabhängig vom HCV-Genotyp erfolgreich behandelt werden können. Eine Auswertung der abgerechneten HCV-Behandlungsregime der Jahre 2014-2017 des RKI zeigt nach einer initialen Zunahme der Zahl DAA-behandelter Personen im Jahr 2014 und nochmals im Jahr 2015 einen kontinuierlichen Rückgang der monatlichen Behandlungszahlen; seit Mitte 2016 ist die Zahl monatlich Behandelter mit leichten Schwankungen stabil. Unter Annahme eines Therapieerfolgs von 95 % wurden von 2014-2017 in Deutschland knapp 50.000 Personen geheilt [5].

Die Anti-HCV-Prävalenz von 0,3 % bei Erwachsenen ist vermutlich einerseits unterschätzt aufgrund der fehlenden Repräsentation verschiedener Risikogruppen in den entsprechenden Studien. Gleichzeitig ergibt sich eine Überschätzung der Prävalenzrate, da sie nicht nur auf aktiv infektiösen Hepatitis-C-Fällen basierte, sowie ein großer Anteil der chronisch infizierten Patienten inzwischen erfolgreich therapiert ist. Eine aktuelle Datenerhebung in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung („Studie zur Gesundheit und Ernährung in Deutschland“) ist aktuell in Planung und soll 2019 beginnen [5].

Datenlage bei Jugendlichen

Wie viele Kinder und Jugendliche in Deutschland an einer chronischen Hepatitis C leiden, ist nicht genau bekannt. Die aktuelle S3-Leitlinie [10] geht von einer Prävalenz von unter 0,1 % aus. Untersuchungen wie die bundesweiten Gesundheitsstudien zur HCV-Prävalenz bei Erwachsenen stehen für Kinder und Jugendliche nicht zur Verfügung. Verschiedene Literaturangaben zur Epidemiologie der HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich zwar zwischen einzelnen Ländern oder Untersuchungen, wie bei Erwachsenen variiert die Anti-HCV-Prävalenz auch bei Kindern geografisch [77]. Insgesamt ist die HCV-Prävalenz in industrialisierten Ländern bei Kindern und Jugendlichen auf Basis von Literaturangaben jedoch gering, die Angaben liegen in verschiedenen Publikationen zwischen 0,05 % und 0,8 % (Tabelle 3-6).

Die Studie von Ades et al. [78] zur Untersuchung der Prävalenz der HCV-Infektion bei Schwangeren basiert auf einer Analyse von Blutproben aus dem Zeitraum von April 1997 bis Juni 1998. Davon ausgehend wurde eine pränatale Anti-HCV-Prävalenz von 0,16 % geschätzt.

Daten zur HCV-Prävalenz in Deutschland liefert die Publikation von Gerner et al. [79]. Für diese Studie wurde eine Querschnittserhebung durchgeführt, 2000 Kinder und Jugendliche (Durchschnittsalter: 8,1 Jahre; Minimum: 7 Monate; Maximum: 17,5 Jahre) wurden in der Kinderklinik Wuppertal auf HCV-Antikörper getestet (Zeitraum: Februar 2002 bis Juni 2004).

In dieser Studie wurde eine HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,8 % berichtet. Nur einer der 16 Anti-HCV-positiven Patienten war jedoch HCV-RNA-positiv und damit therapiebedürftig, entsprechend einer virämischen Prävalenz von 0,05 %.

Kinder, die sich vor 1991 (vor Einführung des Blutspender-Screenings) in München einer Herzoperation unterzogen haben, wurden in der Studie von Vogt et al. untersucht [80]. 14,6 % der 458 Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen hatten, wurden positiv auf HCV-Antikörper getestet, verglichen mit 0,7 % der 458 Kontrollpersonen. Nur 55 % der Anti-HCV-positiven, operierten Patienten waren HCV-RNA-positiv.

Die Publikation der American Academy of Pediatrics aus dem Jahr 1998 zitiert eine Seroprävalenz von 0,4 %, basierend auf unveröffentlichten Daten einer Analyse des Zentrums für Krankheitskontrolle und Prävention (centers for disease control and prevention, CDC) in den USA [81].

Die Publikation von Gessoni et al. [82] basiert auf einer bevölkerungsbezogenen Umfrage unter 1.015 14-jährigen Schulkindern, die auf HCV-Antikörper getestet wurden. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prävalenz bei Jungen (0,41 %) und Mädchen (0,38 %).

Insgesamt 1.442 Schulkinder wurden in der Untersuchung von Tanaka et al. [83] auf die Prävalenz von HCV-Serummarkern (Proben aus den Jahren 1986-1990) untersucht. In der Gruppe der 6-15-Jährigen wurde eine Prävalenz von 0 % bestimmt.

Im systematischen Literaturreview von Hanafia et al. [84] wurden Anti-HCV-Seroprävalenzdaten aus 232 Publikationen zusammengefasst (Publikationsdatum: 1980-2007). Ziel der Studie war die Schätzung der altersspezifischen Anti-HCV-Seroprävalenz in jeder der 21 Weltregionen im Jahr 1990 und 2005 durch ein systematisches Review und Meta-Analyse der nationalen Primärdaten. Für die Altersgruppen der 10-15-Jährigen lag die Seroprävalenz dabei bei 1,2 % bzw. 1,3 % (Angabe für die Region Westeuropa, 2005).

Zur Schätzung der Prävalenz von Hepatitis C in einer Bevölkerung Nordspaniens führten Riestra et al. eine randomisierte Querschnittsstudie durch (Stichprobe: 1.170 Personen, Serumproben aus dem Zeitraum Januar 1997-Juni 1998) [85]. Die Verteilung der Infektion nach Altersgruppen zeigte zwei Maxima in der vierten Lebensdekade sowie bei Patienten über 60 Jahren. Von den 129 Patienten zwischen 10-19 Jahren wurde keiner positiv auf HCV-Antikörper getestet.

Tabelle 3-6: Untersuchungen zur HCV-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen

Datenbasis/Population	HCV-Prävalenz	Referenz
Analyse von 126.009 Blutproben aus den Jahren 1997/1998 im Vereinigten Königreich	0,16 % (0,09 – 0,25 %) ^a	Ades, A. et al. [78]
2.000 Kinder und Jugendliche des Helios Klinikums Wuppertal zwischen 2002-2004	0,8 % ^b , 0,05 % ^c	Gerner, P. et al. [79]
458 Patienten einer Kontrollkohorte, Deutschland, München	0,7 % ^b	Vogt et al. [80]
Jugendliche zwischen 12-19 Jahren (Analyse des Zentrums für Krankheitskontrolle und Prävention CDC, Georgia USA)	0,4 % ^b	American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases [81]
Untersuchung von 1.015 14-jährigen Jugendlichen in Italien	0,38 % – 0,41 % ^b	Gessoni, G. et al. [82]
Serum-Untersuchung von 1.442 Schulkindern in Japan	0 %	Tanaka, E. et al. [83]
Modelbasierte Meta-Analyse auf Grundlage von 232 Publikationen	1,2 %– 1,3 % ^{b, d}	Hanafiah, K.M. et al. [84]
Untersuchung von 129 Jugendlichen im Alter von 10-19 Jahren in Nordspanien	0 % ^c	Riestra, S. et al. [85]
Abkürzungen: CDC: Centers for Disease Control and Prevention ^a entspricht der Prävalenz HCV-infizierter Frauen mit einer Schwangerschaft im Vereinigten Königreich ^b entspricht anti-HCV Seroprävalenz ^c entspricht HCV-RNA Prävalenz ^d entspricht der Altersgruppe 10-15 Jahre, Westeuropa 2005		

In vorangegangenen Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet wurde eine HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % für HCV-infizierte Jugendliche in Deutschland zugrunde gelegt (Spanne: 0,05 % bis 0,8 %). Unsicherheiten in dieser Prävalenzannahme ergaben sich dabei aus der fraglichen Übertragbarkeit des Anteils von Erwachsenen auf Jugendliche [86, 87]. Zum anderen zeigte sich in den Jahren 2001 bis 2016 eine Abnahme der an das RKI gemeldeten HCV-Fälle in der Altersgruppe von 12-17 Jahren sowie sehr geringe Fallzahlen in den Jahren 2012 bis 2016, so dass eine HCV-Prävalenz von 0,4 % bei jugendlichen Patienten überschätzt sein dürfte [86, 87].

Die Diagnose einer HCV-Infektion erfordert regelhaft den Nachweis von HCV-RNA [10]. Bis Ende 2014 war das Vorliegen einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus anhand eines HCV-Antikörperrnachweises meldepflichtig, unabhängig vom Vorliegen einer aktiven Infektion und dem klinischen Bild. Gemäß §7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) besteht seit Juli 2015 für Laborleiter eine Meldepflicht bei allen Nachweisen einer Hepatitis C, die auf ein Vorhandensein des Erregers beim Menschen gerichtet sind [5]. Es ist davon auszugehen, dass die gesetzliche Meldepflicht nach §7 IfSG durch die Labore weitgehend vollständig umgesetzt wird, wenn der Meldetatbestand erfüllt ist (RKI, persönliche Kommunikation), und dementsprechend die neudiagnostizierten Patienten weitgehend vollständig erfasst werden.

Daher lässt sich die Prävalenz der Erkrankung bei jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) anhand der an das RKI gemeldeten Fälle ableiten. In Tabelle 3-7 sind die Zahlen der seit 2001 an das RKI übermittelten Fallmeldungen angegeben. Die Daten basieren aus einer Abfrage der SurvStat@RKI 2.0-Anwendung (Abfragedatum: 11. März 2019) [88].

Tabelle 3-7 (folgende Seite): RKI-Fallmeldungen chronische Hepatitis C (2001-2019) für die Altersgruppen 0-18 Jahre.

Gelb hinterlegte Felder markieren diejenigen Patienten, deren kalkuliertes Alter in 2019 im Bereich von 12 bis < 18 Jahren liegt (Quelle: [88], Abfragedatum: 11. März 2019).

Melde- jahr	Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle																			
	A00 ..00	A01 ..01	A02 ..02	A03 ..03	A04 ..04	A05 ..05	A06 ..06	A07 ..07	A08 ..08	A09 ..09	A10 ..10	A11 ..11	A12 ..12	A13 ..13	A14 ..14	A15 ..15	A16 ..16	A17 ..17	A18 ..18	Unbe- kannt
2001	74	7	5	4	1	2		2	3	2	1	1	4	1	4	10	21	78	105	21
2002	53	5		3	1	1	2	2	5	2	1		4	2	8	6	27	47	74	3
2003	49	2	2	3	2	4	1	5	3	1	2	5	5	4	7	11	19	39	85	2
2004	62	6	2	2	3	8	1		3	2	1	2	5	7	8	5	23	47	65	4
2005	32	3		2	2			2		2	4	3	3	4	4	9	26	40	49	12
2006	32	2	1	2	1	1		2	1	1	1	1	4	2		6	15	33	51	5
2007	31			2	1		1	2	4		3	2	3		3	4	9	21	41	13
2008	10	4		2	3	3	2	1	1	2	1	1	2	2	5	3	4	21	29	11
2009	6	2	2	1	1			2	1	1	1		1	2	3	5	6	5	30	9
2010	11				1		1	1	1		1	2	2	2	2	11	13	17	27	5
2011	8		2	1				1	2	1	1		1		3	7	5	12	26	7
2012	11		2	2	1	2	1	1		2	2	1		1	1	5	5	5	16	6
2013	7		1	2	1	1	1		2		1		2		4	3	8	8	15	5
2014	9	4	1	2	1		2	1		3	4	2		4	4	6	2	10	23	10
2015	12	2	3	1	1	3				3	2	1	1	3	5	1	5	10	8	6
2016	11	1	3	3		1		2				1	1		4	6	3	7	6	2
2017	9	2		2	1			1	2	1		2	1	3	5	1	3	12	11	16
2018	11	1	1	2	1	1	2	2	1	2	1		1	2	3	2	4	10	14	14
2019	3					1													1	1
im Verlauf von 2019	0 bis < 1 Jahre alt	1 bis < 2 Jahre alt	2 bis < 3 Jahre alt	3 bis < 4 Jahre alt	4 bis < 5 Jahre alt	5 bis < 6 Jahre alt	6 bis < 7 Jahre alt	7 bis < 8 Jahre alt	8 bis < 9 Jahre alt	9 bis < 10 Jahre alt	10 bis < 11 Jahre alt	11 bis < 12 Jahre alt	12 bis < 13 Jahre alt	13 bis < 14 Jahre alt	14 bis < 15 Jahre alt	15 bis < 16 Jahre alt	16 bis < 17 Jahre alt	17 bis < 18 Jahre alt		Unbe- kannt
Anzahl	14	10	14	15	17	20	15	15	21	17	19	41	41	49	85	77	80	121		152
Abkürzungen: A: Altersgruppe																				

Zur Ableitung der Prävalenz im Jahr 2019 werden im Folgenden nur die dafür relevanten Jahrgänge bzw. Meldejahre berücksichtigt, also Patienten, deren kalkuliertes Alter in 2019 im Bereich von 12 bis < 18 Jahren liegt (siehe farbliche Markierung in Tabelle 3-7). Geburten aus dem Jahr 2001 werden dabei jeweils mit einberechnet, da ein am 01. Juni 2001 geborener Patient im Januar 2019 noch 17 Jahre alt ist. Geburten aus dem Jahr 2007 werden ebenfalls mit einberechnet, da ein am 01. Juni 2007 geborener Patient am 01. Juni 2019 12 Jahre alt wird. Insgesamt ergibt sich damit eine Summe von 494 Patienten, die im Laufe des Jahres 2019 in die Gruppe der Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) fallen (Untergrenze). Darüber hinaus wurden in den Jahren 2001 bis 2019 (Stand: 11. März) 152 Fälle mit unbekanntem Alter an das RKI gemeldet. Unter Berücksichtigung dieser Fälle ergibt sich eine Obergrenze von 646 Patienten mit HCV-Infektion, die im Jahr 2019 in die relevante Altersgruppe (12 bis < 18 Jahre) fallen. Um die aus den gemeldeten Fällen mit unbekanntem Alter resultierende Unsicherheit zu adressieren, wird ein Mittelwert von 570 jugendlichen Patienten mit einer Spanne von 494 bis 646 angenommen. Rechnerisch ergibt sich daraus für das Jahr 2019 eine Prävalenz gemeldeter Fälle jugendlicher HCV-Patienten von 0,013 % (Spanne: 0,011-0,015 %) (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Berechnete HCV-Prävalenz (2019) gemeldeter Fälle jugendlicher HCV-Patienten (12 bis < 18 Jahre)

Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) in Deutschland (Referenz)	
Anzahl [89]	4.347.000 ^a
Summe gemeldeter Fallzahlen an das RKI 2001-2019 [88]	570 (494-646) ^b
Berechnete HCV-Prävalenz gemeldeter Fälle	0,013 % (0,011-0,015 %)
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; RKI: Robert Koch-Institut	
^a Stichtag: 31.12.2019, Variante 2 der Bevölkerungsvorausberechnung: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (G1-L1-W2)	
^b Abfragedatum: 11. März 2019	

Eine höhere Prävalenz als bei Erwachsenen ist bei Jugendlichen nicht zu erwarten. Bestimmte Transmissionswege, die für die Population der Erwachsenen relevant sind, sind für Kinder und Jugendliche weniger bedeutend. Durch die Einführung der Testung aller Blutprodukte auf HCV hat der Übertragungsweg über Blutprodukte nahezu keine Relevanz für Jugendliche in Deutschland [10]. Die Transmission des Virus auf Kinder und Jugendliche erfolgt primär über die Mutter. Die Meta-Analyse von Benova et al. [17] zeigte, dass mehr als eins von 20 Kindern, die von chronisch HCV-infizierten Frauen entbunden werden, infiziert sind. Eine vertikale Übertragung kommt mit durchschnittlich 1–6 % der Kinder HCV-RNA-positiver Mütter insgesamt selten vor. Eine HIV-Koinfektion oder eine hochgradige Virämie zur Zeit der Entbindung sind dabei disponierende Faktoren [10]. Für eine geringere HCV-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen sprechen auch die Daten des DEGS1 (Tabelle 3-5), bei denen sich in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen keine positiven Befunde zeigten. Ebenso sprechen die verglichen mit Erwachsenen geringen Erstdiagnoseraten bei Kindern und Jugendlichen dafür [5].

Die auf Basis der RKI-Fallzahlen ermittelte rechnerische Prävalenz kann aufgrund des Fokus auf diagnostizierte und gemeldete Fälle eine Unterschätzung darstellen. Jedoch wird davon ausgegangen, dass die gesetzliche Meldepflicht nach §7 IfSG durch die Labore weitgehend vollständig umgesetzt wird. Des Weiteren kommen lediglich diagnostizierte Patienten für eine Therapie infrage. Auf der anderen Seite kann auch von einer Überschätzung der Patientenzahl ausgegangen werden, da Spontanheilungen sowie seit der Diagnose geheilte oder verstorbene Patienten in dieser Summe noch enthalten sind. Zudem ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten durch die seit 2017 für Jugendliche verfügbaren IFN-freien Therapieoptionen bereits eine Therapie erhielt oder eventuell sogar bereits zuvor im Rahmen einer klinischen Studie oder einer Off-Label-Behandlung erfolgreich therapiert werden konnte.

Zur Abschätzung der erfolgten Behandlungen jugendlicher HCV-Patienten wurde eine Auswertung der IQVIA Datenbank IMS[®] LRx herangezogen [90, 91]. Die Datenbank erfasst ca. 67 % aller eingelösten Rezepte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland, im Bereich der chronischen Hepatitis C ca. 50–60 % aller eingelösten GKV-Rezepte, und stellt arzt- und apothekenübergreifend Therapie- und Behandlungsabläufe anonymisiert dar. Für die Perioden 06/2015–05/2016, 06/2016–05/2017 und 06/2017–05/2018 standen jeweils Daten zum Zeitpunkt der Auswertung zur Verfügung: In den drei Perioden wurden 12, 15 bzw. 31 Patienten in IMS[®] LRx erfasst; projiziert auf das gesamte GKV-System ergeben sich für die drei Perioden 20, 25 bzw. 50 behandelte, jugendliche Patienten. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten in den ersten beiden Perioden wurde mit NS3- und/oder NS5A-Inhibitor-haltigen Regimen und somit möglicherweise im Rahmen einer Off-Label-Behandlung therapiert. In der letzten Periode waren IFN-freie DAA-Regime erstmals für Jugendliche zugelassen (seit Mitte 2017), was auch ein möglicher Grund für den Anstieg sein könnte [49]. Die Daten zeigen, dass ein Teil der errechneten prävalenten Population vermutlich bereits therapiert wurde. Die numerisch geringe Größenordnung der Behandlungszahlen stützt (ungeachtet eventueller Unsicherheiten der Analyse) allerdings die Annahme einer geringeren Prävalenz als in früheren Nutzenbewertungen angenommen [86, 87].

Darüber hinaus wurde bei der Berechnung der Obergrenze der Prävalenz davon ausgegangen, dass alle gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter in 2019 Teil der jugendlichen Patientenpopulation sind. Angesichts der im Vergleich zu Erwachsenen geringen Zahlen jugendlicher Patienten unter den Erstdiagnosen [5] ist diesbezüglich eine Überschätzung (in unbekanntem Ausmaß) sehr wahrscheinlich. In der Zusammenschau der Limitationen ist daher eher von einer Überschätzung der HCV-Prävalenz auszugehen.

Für die folgenden Berechnungen wird von einer mittleren Anzahl von 570 jugendlichen Patienten in 2019 mit einer Spanne von 494–646 Patienten ausgegangen.

Inzidenz der Hepatitis C

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 4.798 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C an das RKI übermittelt, was einer bundesweiten Inzidenz von 5,8 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohnern entspricht [5]. Damit lag die Inzidenz im Vergleich zu 2016 etwas höher (4.368 übermittelte

Fälle, 5,3 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner) [5, 71]. Insgesamt 3.877 der übermittelten Fälle waren durch einen direkten Erregernachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion bestätigt, der sowohl die alte, als auch die neue Falldefinition erfüllt.

Insgesamt zeigt sich seit 2004 ein abnehmender Trend der absoluten Fallzahlen erstdiagnostizierter Hepatitis C, der sich seit 2009 verlangsamte. Nach einem Anstieg im Jahr 2014 fiel die Zahl der Erstdiagnosen nach Änderung der Falldefinition 2015 wieder auf das Niveau der fünf Vorjahre zurück und ging 2016 weiter zurück [5] (siehe auch Abbildung 2). Im zweiten Halbjahr 2017 zeigte sich wieder ein leichter Anstieg der Fallzahlen, der Anstieg der Gesamtfallzahlen im Jahr 2017 ist auf den Anstieg der Fälle bei Männern zurückzuführen. In der männlichen Bevölkerung war die Inzidenz der HCV-Erstdiagnosen mehr als doppelt so hoch wie in der weiblichen (8,2 bzw. 3,5/100.000 Einwohner). Der Häufigkeitsgipfel lag sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Altersgruppe der 30-39-Jährigen (Abbildung 1) [5].

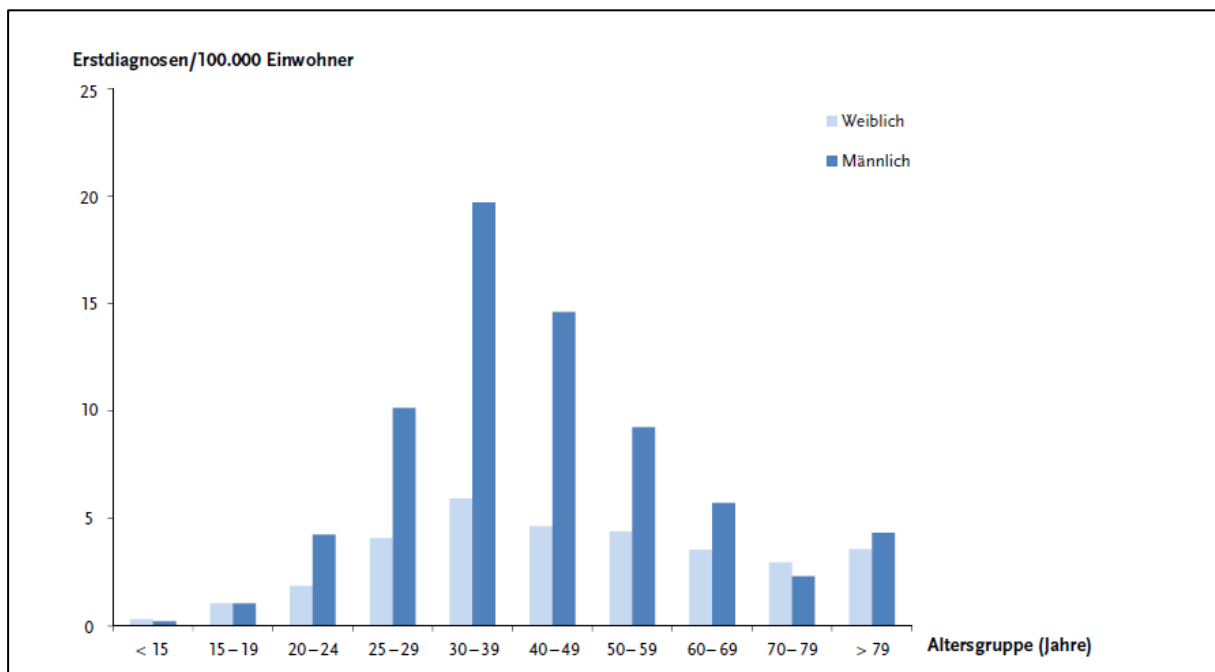


Abbildung 1: Übermittelte Hepatitis-C-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht (n = 4.755, Datenstand 1. März 2018, Quelle: [5])

Die Inzidenz im Kindesalter (Kinder < 15 Jahren) war mit 29 übermittelten Erstdiagnosen (0,3 pro 100.000 Einwohner) gering (Datenstand: 1. März 2018) [5]. Entsprechend der Web-basierten Abfrage der Meldedaten gemäß IfSG beim RKI ([88], Abfragedatum: 11. März 2019) wurden für das Jahr 2018 insgesamt 22 Fälle von erstdiagnostizierter HCV-Infektion bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahren) übermittelt. Dies entsprach je nach Altersgruppe einer bundesweiten Inzidenz von 0,78 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [92]. Für das Jahr 2019 wurde bis zum Stichtag der Abfrage (11. März 2019) keine Erstdiagnose in den hier relevanten Altersgruppen von 12 bis < 18 Jahren an das RKI gemeldet (insgesamt fünf Meldungen für

2019 in den Altersgruppierungen bis einschließlich 18 Jahre sowie ein Fall mit unbekanntem Alter) [88]. Daher ist in Tabelle 3-9 die entsprechende Inzidenz der im vorliegenden Dossier relevanten Altersgruppen für das Jahr 2018 angegeben.

Tabelle 3-9: Inzidenz der HCV-Infektion auf Basis der RKI-Fallmeldungen für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahren) im Jahr 2018

	Altersgruppe					
	A12	A13	A14	A15	A16	A17
An das RKI gemeldete Fälle (2018) ^a	1	2	3	2	4	10
Inzidenz	0,14	0,27	0,4	0,26	0,51	1,21
Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut						
^a Abfragedatum: 11. März 2019						

Die an das RKI übermittelten Erstdiagnosen seit 2001 für Jugendliche (12 bis < 18 Jahren) und Erwachsene (≥ 18 Jahre) sind in Abbildung 2 dargestellt. Übermittelte Fälle mit unbekanntem Alter sind dabei separat aufgeführt, um diese nicht doppelt (bei Erwachsenen und Jugendlichen) zu zählen.

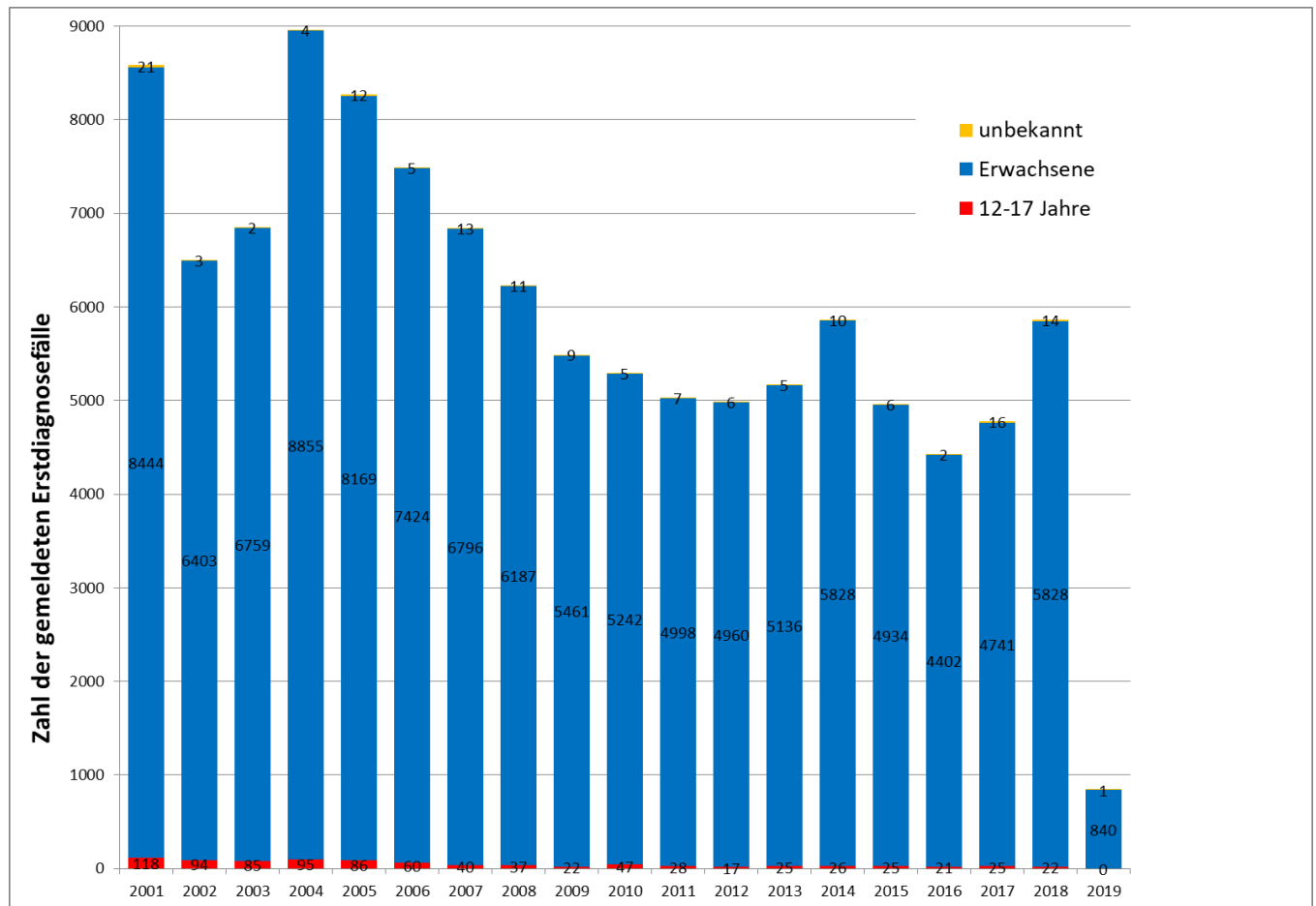


Abbildung 2: An das RKI übermittelte Erstdiagnosen für Jugendliche (12 bis < 18 Jahren) und Erwachsene (≥ 18 Jahre) oder mit unbekanntem Alter (Quelle: [88], Abfragedatum: 11. März 2019).

Insgesamt zeigt sich auch bei den Jugendlichen seit 2004 ein abnehmender Trend der absoluten Fallzahlen erstdiagnostizierter Hepatitis C, der nur im Jahr 2010 (47 Fälle) unterbrochen war. Seit einem Minimum im Jahr 2012 (17 Fälle) liegen die gemeldeten Fallzahlen von 2013-2018 auf einem vergleichbaren Niveau zwischen 21 und 26 Patienten.

Für die folgenden Berechnungen wird die auf Basis der Fallmeldungen des Jahres 2018 ermittelte Inzidenz von 0,78 (Spanne: 0,14-1,21) zugrunde gelegt.

Verteilung der Genotypen

Hinsichtlich der Verteilung der einzelnen Genotypen in Deutschland sind verschiedene Daten zur jeweiligen Prävalenz bei erwachsenen Patienten verfügbar. Die Analyse von Mauss et al. von 2012 [93] basiert auf derselben Kohortenstudie wie die Publikation von Hüppe [8], umfasst aber mehr Patienten (23.893). In der von Kartashev et al. veröffentlichten Studie wurden in den Jahren 2011-2015 bei insgesamt 37.839 Patienten mit Hepatitis C an 52 Zentren in Österreich,

Belgien, Israel, Italien, Luxemburg, Portugal, Russland, Spanien, Großbritannien und Deutschland die HCV-Genotypen bestimmt. In Deutschland wurde im Zuge dessen bei 8.332 Patienten an 10 Zentren in 8 Städten eine HCV-Genotypisierung durchgeführt [9].

In der epidemiologischen Querschnittsstudie Current C wurden im Jahr 2014 insgesamt 1.471 Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne aktuelle Therapie eingeschlossen [7]. Die Studie wurde bundesweit an 40 deutschen Hepatitis-Zentren durchgeführt [7] und kann daher als repräsentativste Quelle für die Verteilung der Genotypen in der deutschen Gesamtbevölkerung gesehen werden.

Angaben zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland sind auch in der Publikation zur Analyse der globalen HCV-Prävalenz der Polaris Observatory Initiative enthalten. Mittels systematischer Literaturrecherche wurden dafür Studien mit Publikationsdatum zwischen 2000 und 2016 identifiziert [94].

Wie in Abschnitt 3.2.1 erwähnt, variiert die Verteilung der Genotypen je nach untersuchter Region. Zudem unterliegt die Prävalenz der einzelnen HCV-Genotypen einem zeitlichen Wandel [95]. Leichte Unterschiede in der Verteilung der Genotypen sind demnach im Laufe der Jahre zu erwarten. Übereinstimmend ist jedoch in den Publikationen von Hüppe et al. 2008 und 2016 [7, 8], Kartashev et al. 2016 [9] sowie der Polaris Observatory Initiative [94] der Genotyp 1 der häufigste Genotyp, gefolgt von Genotyp 3. Die Genotypen 5 und 6 spielen in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland (Erwachsene)

	Hüppe et al. 2008 [8]	Mauss et al. 2012 [93]	Kartashev et al. 2016 [9]^a	Hüppe et al. 2016 [7]^a	Polaris Observatory 2017 [94]
GT1	61,7 %	62,5 %	68,5 %	73,8 %	1a: 25 %; 1b: 33,0 %; 1c: 0 %; 1 (andere): 4 %
GT2	6,9 %	6,4 %	4,0 %	3,5 %	6,4 %
GT3	28,0 %	27,4 %	20,6 %	18,3 %	27,4 %
GT4	3,2 %	3,3 %	6,5 %	4,2 %	3,3 %
GT5	0,1 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
GT6	0,1 %	0,2 %	0,3 %	0,3 %	0,2 %
Abkürzungen: GT: Genotyp					
a: Die Anteile summieren sich nicht auf 100 % auf, da einige Patienten mit mehr als einem Genotyp infiziert sein können.					

Die in der Publikation von Hüppe et al. 2008 [8] vorgestellten Daten basieren auf einer prospektiven Kohortenstudie von erwachsenen Patienten und enthalten keine Angaben zu Kindern oder Jugendlichen. In der Analyse von Mauss et al. waren jugendliche Patienten nicht explizit ausgeschlossen, entsprechend der berichteten Patientencharakteristika waren aber lediglich in der Gruppe der Genotyp-3-Infizierten auch Patienten unter 18 Jahren vertreten (Angabe Altersspanne: 3-45 Jahre) [93]. Jugendliche Patienten waren in der Studie von

Kartashev et al. [9] zwar nicht ausgeschlossen, aber nicht repräsentativ vertreten. Der Anteil der unter 14-Jährigen lag bei 0,2 %, der Anteil an Patienten im Alter von 15-24 Jahren bei 0,8 %. In der Studie von Hüppe et al. 2016 [7] lag das mittlere Patientenalter bei 54,4 Jahren ($\pm 13,1$ Jahre). Patienten unter 18 Jahren waren in dieser Studie nicht vertreten. Die Angaben aus der Publikation der Polaris Observatory Initiative [94] umfassen alle Altersgruppen ohne genauere Angaben. Daten zur Prävalenz einzelner HCV-Genotypen aus Erhebungen, die zumindest zum Teil auch Daten bei Jugendlichen erhoben haben, sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland (inklusive Kinder und Jugendliche)

Populationsbezug	Untersuchungs-zeitraum	Prävalenz der HCV-GT	Referenz
1 bis > 70 jährige, stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten der Uni-Klinik Essen (n = 395/50 Patienten davon im Alter von 11 bis 20 Jahren)	1994 bis 1997	• HCV-GT 1: 80,5 % • HCV-GT 2: 4,8 % • HCV-GT 3: 13,4 % • HCV-GT 4: 1,0 % • HCV-GT 5: 0,25 %	Ross et al. 2000 [12]
1 bis > 60-jährige, stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten (n = 747)	2000 bis 2001	• HCV-GT 1: 78 % • HCV-GT 2: 3 % • HCV-GT 3: 15,5 % • HCV-GT 4: 3,6 %	Schröter et al. 2002 [95]
2 bis 17-jährige Kinder und Jugendliche (n = 62)	Keine Angabe	• HCV-GT 1: 75,8 % • HCV-GT 2: 6,5 % • HCV-GT 3: 14,5 % • HCV-GT 4: 3,2 %	Wirth et al. 2005 [96]
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; n: Anzahl der Patienten			

Insgesamt bleibt auf Basis dieser Daten eine Unsicherheit bezüglich der Verteilung der HCV-Genotypen bei jugendlichen Patienten, da keine der Publikationen auf die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren begrenzte Daten enthält. Die in Tabelle 3-11 dargestellten Daten zeigen allerdings eine zur Verteilung bei erwachsenen Patienten analoge Verteilung der Genotypen. HCV-Genotyp 1 ist der häufigste Genotyp (75,8-80,5 %), gefolgt von Genotyp 3 (13,4-15,5 %), Genotyp 2 (3-6,5 %) und Genotyp 4 (1,0-3,6 %). Zu Genotyp 5 und Genotyp 6 liegen in dieser Population kaum Daten vor, aber auch hier wird von einer zu der Population der Erwachsenen vergleichbaren Verteilung ausgegangen.

Im Folgenden wird daher für jugendliche Patienten von einer Genotyp-Verteilung ausgegangen, die der Verteilung bei erwachsenen Patienten entspricht. Die Daten der epidemiologischen Querschnittsstudie Current C [7] werden dementsprechend für die folgenden Berechnungen herangezogen und auf die Population der jugendlichen Patienten übertragen. Aufgrund der hohen Zentrenzahl in Deutschland (40 Zentren) und der Aktualität der Daten (Erhebung

zwischen Juni und November 2014) stellt die Current C Studie die derzeit bestverfügbare Evidenz zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland dar.

Patienten mit Zirrhose

Insgesamt entwickeln etwa 15-30 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose [5]. Razavi et al. berichten einen Anteil an Patienten mit kompensierter Zirrhose in Deutschland von 11,6 % [27]. Patienten mit Genotyp-1- oder 4-Infektion, die in das deutsche Hepatitis-C-Register aufgenommen wurden, wurden in der Analyse von Welzel et al. ausgewertet (n = 1017) [97]. Entsprechend der berichteten Patientencharakteristika waren in der Analyse ausschließlich erwachsene Patienten enthalten. Der Anteil an Patienten mit Zirrhose lag hier bei 22 % [97].

In der Current C Studie lag der Anteil bei erwachsenen Patienten mit diagnostizierter Zirrhose bei insgesamt 15,7 %, in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre bei 20,7 % [7].

Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4-6 % [15, 24]. Angaben zum Anteil an Patienten mit Zirrhose in pädiatrischen Studien sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Zirrhosestatus bei Kindern und Jugendlichen in Studien zur DAA-Behandlung

Studienpopulation	Angabe zum Zirrhose-Status	Genotyp	Referenz
Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter zwischen 6 und 11 Jahren (n = 90)	2 Patienten mit Zirrhose (entspricht 2,2 % der untersuchten Patienten)	GT1, 3 oder 4	Murray et al. 2017 [98]
Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter zwischen 12 und 17 Jahren (n = 52)	40 % ohne Zirrhose - Keine Bestimmung bei den restlichen Patienten	GT2 oder 3	Wirth et al. 2017 [99]
Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter zwischen 12 und 17 Jahren (n = 100)	1 Patient mit Zirrhose (entspricht 2,3 % der 43 Befunde) 42 Patienten ohne Zirrhose 57 Patienten mit unbekanntem Fibroseggrad	GT1	Balistreri et al. 2017 [100]
Abkürzungen: GT: Genotyp; n: Anzahl der Patienten			

Aufgrund des Mangels an detaillierteren Angaben für die Population der Jugendlichen wird von dem gleichen Anteil wie bei erwachsenen Patienten ausgegangen, bei denen eine kompensierte Zirrhose vorliegt. Für die folgenden Berechnungen werden daher die Daten aus der Current C Studie auf die Population der Jugendlichen übertragen. In der Current C Studie war der Anteil an Patienten mit Zirrhose für die jeweiligen Genotypen wie folgt: Genotyp 1: 13,0 %, Genotyp 2: 6,1 %, Genotyp 3: 13,0 %, Genotyp 4: 6,7 %, Genotyp 5 und 6: 0,0 % [101].

Die Progression einer Fibrose ist unter anderem abhängig vom Alter des Patienten sowie von weiteren Risikofaktoren wie Übergewicht und Alkoholkonsum. Daher kommt es bei HCV-

Patienten normalerweise erst nach dem zweiten Lebensjahrzehnt zu einem Fortschreiten der Erkrankung [15]. Im Hinblick auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren wird aufgrund der kurzen Altersspanne davon ausgegangen, dass es keine Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder Zustand nach Leber- oder Nierentransplantation gibt bzw. dass ihre Anzahl nicht quantifizierbar ist, so dass diese Patienten hier nicht als eigenständige Gruppe dargestellt werden.

Vorbehandlungsstatus

Die Einführung mehrerer DAA seit 2014 hat zu einem Wandel in der Behandlung der HCV-Infektion und damit auch zu einer Veränderung des Verhältnisses vorbehandelt zu therapienaiv geführt. Somit kann die Mehrheit der erwachsenen, vorbehandelten Patienten bereits seit 2014 einer effektiven, IFN-freien Therapie zugeführt werden. Die Auswertungen des RKI zu Verschreibungen antiviraler Medikamente gegen Hepatitis C zeigen, dass seit dem Maximum an Personen unter Behandlung im März 2015 (n = 7.600) ein kontinuierlicher Rückgang der Behandlungszahlen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Dezember 2017) auf rund 2.700 monatlich unter Behandlung befindliche Personen zu verzeichnen ist (alle abgerechneten Hepatitis-C-Behandlungsregime pro Monat von gesetzlich Krankenversicherten) [5].

Analysen des DHC-R zeigen für den Zeitraum nach 2014 in der therapierten Population erwachsener Patienten Vorbehandlungsraten von 51 % im Genotyp 1, 28 % im Genotyp 2, 33 % im Genotyp 3 und 22 % im Genotyp 4 [97, 102-104]. Aktuellste Analysen des Registers seit August 2017 (4. Analysezeitraum) weisen eine Vorbehandlungsrate von insgesamt nur noch 19,2 % bei Erwachsenen aus [105, 106].

Mit der Zulassung neuer antiviraler Substanzen, die auch genotypenübergreifend einsetzbar sind, haben sich die Behandlungsoptionen von Hepatitis C seit Mitte 2016 weiter verbessert und vereinfacht [5]. Seit 2017 sind auch für das Anwendungsgebiet Jugendliche entsprechende Therapien zugelassen [49, 50]. Angaben zur Verteilung therapienaiver bzw. vorbehandelter Patienten in pädiatrischen Studienpopulationen sind in Tabelle 3-13 zusammengestellt.

Tabelle 3-13: Vorbehandlungsstatus bei Kindern und Jugendlichen in Studien zur DAA-Behandlung

Studienpopulation	Angabe zum Vorbehandlungsstatus	Genotyp	Referenz
Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter zwischen 6 und 11 Jahren (n = 90)	80 % therapienaiv	GT1, 3 oder 4	Murray et al. 2017 [98]
Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter zwischen 12 und 17 Jahren (n = 52)	83 % therapienaiv	GT2 oder 3	Wirth et al. 2017 [99]

Studienpopulation	Angabe zum Vorbehandlungsstatus	Genotyp	Referenz
Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter zwischen 12 und 17 Jahren (n = 100)	80 % therapienaiv	GT1	Balistreri et al. 2017 [100]
Abkürzungen: GT: Genotyp; n: Anzahl an Patienten			

Die hohe Wirksamkeit der IFN-freien DAA-Therapien mit SVR-Raten über 90 % (im Vergleich zu früheren IFN-basierten Therapien ohne DAA) führt dazu, dass nur ein vergleichsweise kleiner Teil der bisher behandelten Patienten einer Retherapie bedarf. Die zuvor angeführte Analyse von IMS[®] LRx-Daten legt nahe, dass möglicherweise ein Teil der jugendlichen Patienten nach Verfügbarkeit IFN-freier Therapieregime therapiert wurde [91]. Daher ist insgesamt von einer Abnahme der Anteile vorbehandelter Patienten auszugehen.

Diese Gründe führen zu der Annahme, dass die Mehrheit der in 2019 zu behandelnden HCV-Patienten keine Vorbehandlung erhalten haben wird. In Ermangelung konkreter Daten für die Population der jugendlichen Patienten in Deutschland sowie für die Verteilung der Vorbehandlung in Bezug auf die Genotypen wird von einem Verhältnis des Vorbehandlungsstatus (vorbehandelt/therapienaiv) 10 % : 90 % über alle Genotypen ausgegangen.

Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahlen in der Population der Jugendlichen sowie den niedrigen Raten an Behandlungsversagen IFN-freier Therapieregime in dieser Gruppe wird in den folgenden Berechnungen die Gruppe der NS3- bzw. NS5A-Inhibitor-vorbehandelten Patienten vernachlässigt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Verschiedene Überlegungen zur Veränderung von Prävalenz und Inzidenz der HCV-Infektion in Deutschland beschreiben generelle Trends und sind daher sowohl für die Betrachtung der Population der Erwachsenen, als auch für die Population der jugendlichen Patienten anwendbar.

Veränderung der Prävalenz

Mögliche Zunahme der Prävalenz

Hepatitis C ist weltweit verbreitet, wobei die Prävalenz regional stark schwankt. Im internationalen Vergleich zählt Deutschland zu den Niedrigprävalenzregionen, wobei Afrika, Zentral- und Ostasien die Regionen sind, die am meisten von der Infektion betroffen sind. Seit September 2015 werden bei HCV-Neuinfektionen unter Asylsuchenden auch Informationen zum Herkunftsland erfasst. Von den im Jahr 2017 übermittelten 4.798 Fällen von erstdiagnostizierter Hepatitis C wurden 173 Personen (3,6 %) als asylsuchend übermittelt, im

Vorjahr lag der Anteil bei 5,8 % (252 Fälle) [5]. Zu 81,5 % der übermittelten HCV-Fälle bei asylsuchenden Personen wurden Angaben zum Geburtsland gemacht. Am häufigsten wurden dabei Georgien (13,5 %), Pakistan (11,3 %) und die Russische Föderation (10,6 %) angegeben. Bei allen drei Ländern handelt es sich um Länder mit einer hohen HCV-Prävalenz [5]. Insgesamt ist der Einfluss der Migration auf die Prävalenz der Hepatitis C in Deutschland nur schwer abzuschätzen, da die tatsächliche Verbreitung des HCV unter den nach Deutschland eingewanderten Personen nicht bekannt ist. Das RKI sowie die deutsche S3-Leitlinie empfehlen daher, bei Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit einer erhöhten HCV-Infektionsrate ein Screening auf Hepatitis C durchzuführen [1, 10].

Wie bereits erläutert, kommen die unterschiedlichen Genotypen geografisch unterschiedlich gehäuft vor. Der Einfluss der Migration auf die Prävalenz der Hepatitis C ist daher nicht auf alle Genotypen gleichermaßen übertragbar [11]. In Deutschland sind Genotyp 1 und Genotyp 3 am häufigsten vertreten. Durch Zuwanderung aus Südeuropa wäre eine leichte Zunahme von Genotyp 4 denkbar. Durch Zuwanderung aus Osteuropa, Russland oder der Türkei ist eine Zunahme von Genotyp 1b zu erwarten [11].

Mögliche Abnahme der Prävalenz

Da die Symptome der Hepatitis C zu Beginn der Erkrankung zu keiner starken gesundheitlichen Beeinträchtigung führen, bleibt die chronische HCV-Infektion bei vielen Betroffenen unbemerkt und wird nicht diagnostiziert. In der Literatur finden sich unterschiedlich hohe Schätzungen der Diagnoseraten [11, 27, 107] und gehen von Diagnoseraten von 38 % (Jahr 2004 [27]), 58 % (Jahr 2012 [107]) bzw. 57 % (Jahr 2013 [27]) aus. Bei Kindern und Jugendlichen wird die Diagnose entweder in der Beobachtungsphase bei einer bekannt HCV-infizierten Mutter oder zufällig gestellt, da der klinische Verlauf in der Regel unauffällig und ohne ausgeprägte klinische Symptomatik ist [10].

Für eine erfolgreiche Eliminierung des HCV ist es notwendig, die Diagnoserate weiter zu steigern, um alle infizierten Personen therapieren und heilen zu können. Das RKI und die Hepatitis-C-Leitlinien empfehlen zwar ein Screening bei Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko (beispielsweise Insassen von Justizvollzugsanstalten, HIV- und/oder HBV-Infizierte, medizinisches Personal) [1, 10]; das systematische Screening auf Hepatitis C ist jedoch bislang kein Standard. Einer der am besten geeigneten Laborparameter, einen Leberzellschaden frühzeitig zu erkennen, ist der ALT-Wert. Die Untersuchung dieses Laborwertes kann zu einer rechtzeitigen Entdeckung der Erkrankung beitragen. Führende Fachgesellschaften fordern daher die Aufnahme des ALT-Transaminasen-Screenings in Screeningprogramme wie den Check-up 35 [57]. Derzeit erfolgt auch im Auftrag des G-BA eine Nutzenbewertung des Screenings auf Hepatitis C durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [108]. In Zukunft ist es möglich, dass das Screening auf Hepatitis C im Gesundheitsmanagement etabliert wird und sich dadurch die Zahl der Diagnostizierten immer mehr an die tatsächliche Zahl der Neuinfektionen angleicht.

Wie bereits erwähnt, ist weiterhin davon auszugehen, dass durch die Zulassung hochwirksamer antiviraler Therapien in den letzten Jahren der überwiegende Anteil an diagnostizierten

Patienten geheilt sein wird und keine neue/weitere Therapie benötigt. Mit der Einführung der IFN-freien Therapieoptionen für praktisch alle HCV-Genotypen und Therapiekonstellationen und dem Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu IFN-basierten Therapieschemata in allen Aspekten stellt die DAA-Therapie den Therapiestandard dar [10]. Derzeit stehen die in Tabelle 3-14 angegebenen Substanzen, jeweils in Kombination mit anderen Substanzen, zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der hohen Heilungsraten der neueren DAA von über 90 % ist auch bei Jugendlichen davon auszugehen, dass eine starke Reduktion der Prävalenz zu erwarten ist.

Tabelle 3-14: Ausgewählte DAA-Therapien für Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland (Stand: April 2019)

Substanz	Wirkmechanismus	Jahr der Zulassung	Referenz
Zulassung für erwachsene Patienten			
Sofosbuvir	NS5B-Polymeraseinhibitor	2014	[50]
Ledipasvir/Sofosbuvir	NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2014	[49]
Grazoprevir/Elbasvir	Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor	2016	[109]
Velpatasvir/Sofosbuvir	NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2016	[110]
Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir	Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2017	[111]
Glecaprevir/Pibrentasvir	NS3/4A-Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor	2017	[47]
Zulassung für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre)			
Ledipasvir/Sofosbuvir	NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2017	[49]
Sofosbuvir	NS5B-Polymeraseinhibitor	2017	[50]
Glecaprevir/Pibrentasvir	NS3/4A-Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor	2019	[47]
Abkürzungen: NS: Nicht strukturelles Protein			

Eine erfolgreiche Diagnose und Behandlung von HCV kann zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast führen. Dies wird in der Publikation von Wedemeyer et al. 2014 [112] bestätigt. In einem Modell zur Krankheitslast konnte für Deutschland gezeigt werden, dass hohe SVR allein bereits zu einer Abnahme der Patienten mit virämischer Infektion gegenüber der Basisannahme in den nächsten Jahren führen würden. In Kombination führen hohe SVR und gesteigerte Behandlungsraten zu einer deutlichen Reduktion der Fälle von virämischen Infektionen gegenüber der Basis-Annahme [112]. Allerdings ist ohne ein effektives Screeningprogramm nicht davon auszugehen, dass die Elimination der Erkrankung in

Deutschland erreicht werden kann. Mit der bisherigen Diagnoserate ist eine Elimination von Hepatitis C nicht möglich.

Zusammenfassende Einschätzung

Aufgrund der hier aufgeführten Punkte für eine mögliche Zunahme, aber auch für eine Abnahme der Prävalenz in Deutschland ist derzeit nicht genau abschätzbar, inwieweit sich die Prävalenz verändern wird. Aufgrund der weiteren Entwicklung hoch effektiver Therapien für Hepatitis C (auch für Patienten, die bisher schwer behandelbar waren) und der damit verbundenen Heilungsraten, der Veränderung der Relevanz von Übertragungswegen sowie der wahrscheinlich zunehmenden Diagnoserate, ist in den nächsten Jahren eher von einer Abnahme der Prävalenz auszugehen.

Veränderung der Inzidenz

Mögliche Zunahme der Inzidenz

In dem im Jahr 2016 vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlichten Strategiepapier „Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen BIS 2030 – Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend“ werden als Handlungsfeld Screeningmaßnahmen, respektive eine Erhöhung der Testungsraten, definiert [113]. Dadurch sowie durch die inzwischen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für Jugendliche, die eine Heilung ermöglichen, könnte ein entsprechendes häufigeres Testen und damit ein Anstieg der Erstdiagnosen erfolgen. Wie zuvor erwähnt, erfolgt im Auftrag des G-BA derzeit eine Nutzenbewertung des Screenings auf Hepatitis C durch das IQWiG [108]. In Zukunft ist es möglich, dass das Screening auf Hepatitis C im Gesundheitsmanagement etabliert wird, was sich erhöhend auf die Neudiagnosen auswirken kann.

Mögliche Abnahme der Inzidenz

Generell ist eine Abnahme der Prävalenz auch mit Abnahme der Inzidenz assoziiert: durch eine sinkende Prävalenz wird das Übertragungsrisiko reduziert, wodurch es zu einer Abnahme der Neuinfektionen kommt. Eine sinkende Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in den kommenden Jahren kann zu einer geringeren Anzahl an HCV-infizierten Schwangeren führen und somit auch die Inzidenz bei Kindern reduzieren. Aufgrund der Unsicherheit bei der Entwicklung der Prävalenz bei Erwachsenen lässt sich allerdings nicht konkret abschätzen, welche Änderungen hinsichtlich der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind.

Zusammenfassende Einschätzung

Bei Fortschreibung der an das RKI gemeldeten Fälle bis Ende 2018 ergeben sich die in Tabelle 3-15 dargestellten Patientenzahlen für die Jahre 2020-2024. Dabei zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme der Patientenzahlen über die kommenden Jahre. Gleichzeitig stellt diese Summe eine Überschätzung dar, da davon auszugehen ist, dass vor allem Patienten mit früherem Diagnosealter bis dahin erfolgreich therapiert sein werden.

Unter Annahme einer konstanten Inzidenz von 0,78/100.000 (0,14-1,21) ergeben sich für die nächsten Jahre die in Tabelle 3-16 angegebenen Neuerkrankungen.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Aspekte wird als wahrscheinlich angesehen, dass die Zahl der Erstdiagnosen in den nächsten Jahren bei einer konstant niedrigen Rate bleiben wird. Diese Annahme zum wahrscheinlichsten Szenario ist allerdings nur eine Einschätzung auf Basis der Entwicklung in der Vergangenheit und den Neuzulassungen hochwirksamer und verträglicher antiviraler Substanzen.

Tabelle 3-15: Fortschreibung der Patientenzahlen 2020-2024

	Alter (Jahre)								Spanne (ohne & mit unbekannter Altersangabe)
	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	16-17	17-18	unbekannt	
Im Verlauf von 2020	19	41	41	49	85	77	80	131	392-523
Im Verlauf von 2021	17	19	41	41	49	85	85	128	337-465
Im Verlauf von 2022	21	17	19	41	41	49	85	126	273-399
Im Verlauf von 2023	15	21	17	19	41	41	49	122	203-325
Im Verlauf von 2024	15	15	21	17	19	41	41	110	169-279

Tabelle 3-16: Geschätzte Zahl von Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-Infektion in den Jahren 2020 bis 2024

Jahr	Jugendliche (12 bis 17 Jahre) in Deutschland ^a	Geschätzte Anzahl Neuerkrankungen ^b	Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit HCV-Infektion in Deutschland ^c
2020	4.332.000	34 (6-52)	398-575
2021	4.309.000	34 (6-52)	343-517
2022	4.299.000	34 (6-52)	279-451
2023	4.291.000	33 (6-52)	209-377
2024	4.306.000	34 (6-52)	175-331

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus

^aVariante 2 der Bevölkerungsvorausberechnung: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (G1-L1-W2)

^bBei einer angenommenen konstanten Inzidenz von 0,78/100.000 (0,14-1,21)

^cSumme vorausberechneter Patienten aus Tabelle 3-15, Angabe von Minimum und Maximum

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen

kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
G/P zur Behandlung von jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren	604 (500-699)	537 (444-621)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Aufgrund der hohen Heilungsraten seit Einführung der DAA ab 2014 für Erwachsene sowie ab 2017 für jugendliche Patienten ist davon auszugehen, dass es sich bei den in vorangegangenen Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zur Berechnung herangezogenen Prävalenzen aufgrund des Alters der Quellen um eine Überschätzung handelt. Die Übertragung der Prävalenzangaben (0,4 %) von Erwachsenen auf die Population der jugendlichen Patienten ist daher fraglich.

Um eine Näherung an die im Jahr 2019 tatsächlich zu behandelnden jugendlichen HCV-Patienten zu erhalten, werden als Basis zur Berechnung im Folgenden die an das RKI gemeldeten Fälle HCV-infizierter Jugendlicher verwendet. Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht, die inzwischen weitgehend vollständig umgesetzt wird, erscheint dieses Vorgehen akkurat und liefert mit konkreten Zahlen für die Population der Jugendlichen die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet. Des Weiteren kommen nur diagnostizierte Patienten auch für eine Therapie infrage.

Die Angaben zur Gesamtbevölkerung sowie zur Anzahl der Jugendlichen in Deutschland in Tabelle 3-18 dienen zur informativen Darstellung. Da die geschätzte Summe der jugendlichen Patienten im Jahr 2019 dargestellt wird, basieren die Angaben zur Gesamtbevölkerung auf der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2019. Dabei wird von einer Gesamtbevölkerung von 81,9 Millionen Menschen in Deutschland ausgegangen, davon sind 4,3 Millionen Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren alt (Stichtag: 31.12.2019) (Tabelle 3-18).

Die Meldeinzidenz im Jahr 2018 für Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) lag bei 0,78/100.000 (Spanne: 0,14-1,21/100.000) [92]. Unter der Annahme, dass die Meldepflicht inzwischen weitestgehend umgesetzt wird, liefert die Angabe der Neuerkrankungsrate für 2018 die genaueste verfügbare Schätzung zur Neuerkrankung bei Jugendlichen. Auf Basis der Meldeinzidenz 2018 wird daher die Anzahl an Neuerkrankungen im Jahr 2019 extrapoliert. Im Jahr 2019 sind entsprechend der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes 4.347.000 Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren [89]. Bezieht man die Meldeinzidenz auf diese Population, ergeben sich die in Tabelle 3-18 angegebenen Zahlen an geschätzten Neuerkrankungen im Jahr 2019. Die geschätzte Anzahl an Neuerkrankungen wird zu den aus den Jahren 2001-2018 extrapolierten Erstdiagnosen addiert, um die Summe der im Jahr 2019 HCV-infizierten Jugendlichen zu erhalten.

Tabelle 3-18: Berechnete Anzahl diagnostizierter jugendlicher HCV-Patienten im Jahr 2019

	Mittelwert/Schätzwert	Minimum	Maximum
Gesamtbevölkerung ^a	81.945.000	-	-
Jugendliche 12 bis < 18 Jahren ^a	4.347.000	-	-
An das RKI gemeldete Erstdiagnosen (2001-2019) mit Alter zwischen 12 und 17 Jahren im Jahr 2019	570	494	646
Extrapolierte Neuerkrankungen für 2019	34	6	53
Summe jugendlicher HCV-Patienten in 2019	604	500	699
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; RKI: Robert Koch-Institut Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden. ^a Stichtag: 31.12.2019, Variante 2 der Bevölkerungsvorausberechnung: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung (G1-L1-W2)			

Berechnung der Zielpopulation

Zur Berechnung des Anteils an Patienten in der GKV wird von einer Gesamtbevölkerung von 81.879.000 Menschen in Deutschland im Jahr 2018 ausgegangen (Stichtag 31.12.2018 [114]). Die Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2018 betrug nach Angaben des BMG 72.781.000 Menschen in Deutschland (Stand: März 2019) [115], dies entspricht einem Anteil von 88,89 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Übertragen auf die in Tabelle 3-18 hergeleitete Summe der im Jahr 2019 diagnostizierten Jugendlichen mit HCV-Infektion ergibt

sich die GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 3-19). Die Zielpopulation von G/P umfasst für das Jahr 2019 604 (500-699) Patienten insgesamt sowie 537 (444-621) Patienten in der GKV.

Aufgrund des Mangels an geeigneten Daten zur Verteilung nach Genotyp, zu Vorbehandlungs- und Zirrhosestatus bei Jugendlichen wird für die folgenden Berechnungen der für das Dossier relevanten Populationen die Evidenz aus der epidemiologischen Querschnittsstudie Current C bei Erwachsenen auf Jugendliche übertragen. Die Anteile an Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder nach Leber- oder Nierentransplantation sowie an nicht erfolgreich mit NS3- oder NS5A-Inhibitoren vorbehandelten Jugendlichen werden aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppen im weiteren Rechenweg vernachlässigt.

Verteilung der Genotypen

Zur Berechnung der Anteile der Genotypen innerhalb der GKV-Zielpopulation wird die Verteilung entsprechend der Current C Studie [7] von erwachsenen Patienten übertragen. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, sind diese Daten neben der Publikation von Kartashev et al. [9] die derzeit aktuellsten Zahlen zur Verteilung der Genotypen in Deutschland. In der Current C Studie wurden Patienten bundesweit an 40 deutschen Hepatitis-Zentren eingeschlossen (Kartashev et al.: insgesamt 10 Zentren). Aufgrund der höheren Zentrenzahl stellt die zur Verteilung der HCV-Genotypen herangezogene Current C Studie die derzeit bestverfügbare Evidenz dar. Werden die entsprechenden Anteile der Genotypen auf die oben beschriebene Anzahl an diagnostizierten Patienten (12 bis < 18 Jahren) mit chronischer HCV-Infektion umgelegt, ergeben sich die in Tabelle 3-19 dargestellten Patientenzahlen.

Tabelle 3-19: Verteilung der Genotypen in der GKV-Zielpopulation

	Anteil GT [7]	Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation		
		Mittelwert	Minimum	Maximum
Summe jugendliche HCV-Patienten in 2019	-	604	500	699
Zielpopulation: Jugendliche HCV-Patienten in der GKV (88,89 %)	-	537	444	621
davon GT1-Infektion	73,8 %	396	328	458
davon GT2-Infektion	3,5 %	19	16	22
davon GT3-Infektion	18,3 %	98	81	114
davon GT4-Infektion	4,2 %	23	19	26
davon GT5-Infektion	0,2 %	1	1	1
davon GT6-Infektion	0,3 %	2	1	2
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.				

Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus

Die berechneten Patientenzahlen der GKV-Zielpopulation können sowohl Patienten ohne Zirrhose als auch Patienten mit kompensierter Zirrhose enthalten. Die Fachinformation von G/P

differenziert hinsichtlich der Behandlungsdauer der Patienten ohne oder mit Vorliegen einer kompensierten Zirrhose [47]. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose-respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4,6 % [15, 24]. Aufgrund des Mangels an detaillierteren Angaben für die Population der Jugendlichen werden zur Berechnung des Anteils der Patienten mit kompensierter Zirrhose bei Jugendlichen im Folgenden die aktuellsten Daten aus der Current C Studie auf diese Population übertragen. Der Anteil an Patienten mit kompensierter Zirrhose für die jeweiligen Genotypen war in dieser Studie wie folgt: Genotyp 1: 13,0 %, Genotyp 2: 6,1 %, Genotyp 3: 13,0 %, Genotyp 4: 6,7 %, Genotyp 5 und 6: 0,0 %. Für die jeweiligen Genotypen ohne oder mit Vorliegen einer kompensierten Zirrhose ergeben sich die in Tabelle 3-20 aufgeführten Anteile der Patienten an der Zielpopulation.

Tabelle 3-20: Anteil der Patienten nach Genotyp und Vorliegen einer kompensierter Zirrhose

Genotyp	Anteil Zirrhose-Status [7]	Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation		
		Mittelwert	Minimum	Maximum
Patienten ohne Zirrhose				
GT1	87,0 %	345	285	398
GT2	93,9 %	18	15	21
GT3				
TN (90 %)ª	87,0 %	77	63	89
TE (10 %)ª	87,0 %	9	7	10
GT4	93,3 %	21	18	24
GT5	100 %	1	1	1
GT6	100 %	2	1	2
Patienten mit kompensierter Zirrhose				
GT1	13,0 %	51	43	60
GT2	6,1 %	1	1	1
GT3				
TN (90 %)ª	13,0 %	11	9	13
TE (10 %)ª	13,0 %	1	1	1
GT4	6,7 %	2	1	2
GT5	0 %	0	0	0
GT6	0 %	0	0	0
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.				
ªAnnahme eines Verhältnis von vorbehandelt/therapienaiv von 10:90				

Aufgrund der kurzen Altersspanne im hier vorliegenden Anwendungsgebiet (12 bis < 18 Jahre) wird davon ausgegangen, dass es keine Patienten mit dekomensierter Zirrhose oder Zustand nach Leber- oder Nierentransplantation gibt bzw. dass ihre Anzahl nicht quantifizierbar ist, so dass diese Patienten hier nicht als eigenständige Gruppe dargestellt werden.

Zusammenfassung

Die für das vorliegende Dossier relevanten Patientengruppen mit entsprechenden Anteilen sind in Tabelle 3-21 dargestellt. Die Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 werden jeweils getrennt nach Zirrhosestatus dargestellt. Für Genotyp-3-Patienten wird zwischen therapienaiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose und peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV vorbehandelten Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus unterschieden.

Tabelle 3-21: Anteile der Patienten der Zielpopulation nach relevanten Patientengruppen

Patientengruppe	Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation		
	Mittelwert	Minimum	Maximum
GT1, 4, 5 oder 6 (gesamt)	422	349	487
ohne Zirrhose	369	305	425
mit kompensierter Zirrhose	53	44	62
GT2 oder 3 (gesamt)	117	97	136
GT2 ohne Zirrhose, GT3 therapienaiv ohne Zirrhose	95	78	110
GT2 mit kompensierter Zirrhose, GT3 therapienaiv mit kompensierter Zirrhose	12	10	14
GT3 therapieerfahren	10	8	11
Summe	539	446	623
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.			

Patientenzahlen werden in den Tabellen als ganze Zahlen dargestellt. Aufgrund der Rundungen, die im Zuge der einzelnen Berechnungsschritte der jeweiligen Patientengruppen eingehen (mit/ohne Zirrhose, therapienaiv oder -erfahren), weicht die Summe der in Tabelle 3-21 dargestellten Patientenzahlen für die einzelnen Gruppen um jeweils zwei Patienten von der in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-19 angegebenen Summe der Gesamtpopulation ab.

Insgesamt ist eine Überschätzung der Patientenzahlen wahrscheinlich. Durch die ausschließliche Betrachtung von diagnostizierten und gemeldeten Fällen ergibt sich zwar möglicherweise eine Unterschätzung der Fallzahlen, da nicht diagnostizierte bzw. gemeldete jugendliche Patienten nicht berücksichtigt werden. Folgende Faktoren können aber gleichzeitig zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führen: Mögliche Spontanheilungen von akuter Hepatitis C werden hier nicht berücksichtigt, obschon eine Diagnosestellung in diesem Stadium selten ist. Spontan ausgeheilte Patienten kommen nicht für eine Therapie infrage, werden aber von der Patientenzahl nicht abgezogen. Seit Erstdiagnose erfolgreich therapierte Jugendliche kommen ebenso für eine Therapie generell nicht infrage, werden hier aber aufgrund des Fehlens von übertragbarer oder aussagekräftiger Evidenz nicht von der Summe der potenziellen

Patienten abgezogen. Jugendliche Patienten, die seit Erstdiagnose nicht erfolgreich mit NS3/NS5A-Inhibitoren therapiert wurden, kommen für eine Therapie mit G/P nicht infrage. Aufgrund fehlender Evidenz werden diese Patienten aber hier nicht separat dargestellt und daher auch nicht von der Summe potentieller Patienten abgezogen. Jugendliche mit dekompensierter Zirrhose kommen generell nicht für eine Therapie mit G/P infrage, werden aufgrund der geringen Prävalenz von Dekompensation bei jugendlichen Patienten aber nicht in der Berechnung berücksichtigt. Seit Erstdiagnose verstorbene Jugendliche werden aufgrund der geringen altersspezifischen Mortalität nicht berücksichtigt bzw. nicht von der Gesamtanzahl abgezogen. Zudem wurde bei der Berechnung der Obergrenze der Prävalenz davon ausgegangen, dass alle gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter in 2019 Teil der jugendlichen Patientenpopulation sind. Angesichts der im Vergleich zu Erwachsenen geringen Zahlen jugendlicher Patienten unter den Erstdiagnosen [5] ist auch hier eine Überschätzung (in unbekanntem Ausmaß) sehr wahrscheinlich.

In vorangegangenen Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet wurde von einer Anzahl an jugendlichen Patienten in der Zielpopulation in der GKV von 4.987 (623-9.974) mit Genotyp-1-Infektion [51], 246 (31-493) mit Genotyp-2-Infektion [52], 1.108 (139-2.217) mit Genotyp-3-Infektion [52], und 236 (30-468) mit Genotyp 4-, 5- oder 6-Infektion [51] ausgegangen. (Insgesamt ergäbe sich damit eine Gesamtpopulation in der GKV von 6.577 [823-13.152] diagnostizierten, jugendlichen Patienten mit chronischer HCV-Infektion.) Der G-BA folgte diesen Annahmen in seinen Beschlüssen [116, 117]. Unsicherheiten bestanden hinsichtlich der Übertragbarkeit der zugrundeliegenden HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % von erwachsenen Patienten auf die adressierte Altersgruppe, die als zu hoch eingeschätzt wurde, sowie in Bezug auf den nicht berücksichtigten Anteil an nicht diagnostizierten Patienten [86, 87]. Die im vorliegenden Nutzendossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen weist somit deutlich niedrigere Patientenzahlen gegenüber vorangegangenen Nutzenbewertungen aus. Da die vorliegende Herleitung auf aktuellsten Meldedaten des RKI basiert und entsprechend keine Annahmen hinsichtlich virämischer Prävalenz und Diagnoserate der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen erforderlich waren, ist davon auszugehen, dass der vorliegende Berechnungsweg die Größe der tatsächlichen, diagnostizierten Patientenpopulation akkurat beschreibt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
G/P	Nicht zutreffend	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht	537 (444-621)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es wird für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen beansprucht. G/P weist ein positives Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf, unter anderem aufgrund der pangenotypisch hohen SVR-Raten und der insgesamt guten Verträglichkeit mit RBV-Freiheit. Zusätzlich führt der Einsatz von G/P zu einer Verkürzung der Therapiedauer in vielen Patientengruppen (siehe Modul 4A). Die Herleitung der Patientenzahl wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben. Dafür wurden die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für Patienten mit einer chronischen Hepatitis C berücksichtigt (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Die Bestimmung bzw. Abschätzung der epidemiologischen Daten der HCV-Infektion bei Jugendlichen in Deutschland basieren auf Abfragen der SurvStat@RKI 2.0-Anwendung zu Fallmeldungen an das RKI seit 2001 (Abfragezeitpunkt: 11. März 2019, Meldeweg: über Gesundheitsamt und Landesstelle, Referenzdefinition: Ja, Meldepflicht: gemäß IfSG, Krankheit: Hepatitis C, Erreger: HCV, Datenstand zur Anzeige: jüngst publizierter).

Angaben zur Verteilung von Genotyp, Zirrhose-Status (GT1-6) und Vorbehandlungsstatus (Genotyp 3) wurden aus der Studie Current C von Erwachsenen auf Jugendliche übertragen.

Die Abschätzung der erfolgten Behandlungen jugendlicher HCV-Patienten basiert auf einer Auswertung der IQVIA Datenbank IMS[®] LRx (Stand: Juni 2018). Die Datenbank IMS[®] LRx umfasst zu diesem Zeitpunkt ca. 50-60 % aller Verschreibungen, die von den gesetzlichen Krankenkassen im Bereich der chronischen Hepatitis C in Deutschland erstattet werden. Da nur eingelöste bzw. erstattete Verschreibungen erfasst werden, spiegeln die Daten die tatsächliche Anwendung eines Produktes wider. Die Daten sind auf Patientenebene verfügbar, wobei alle Patienteninformationen gemäß den Datenschutzgesetzen des Datenanbieters vollständig anonymisiert werden [90]. In der Analyse gezählt wurden Patienten, die zumindest einen Teil der einzelnen Kalenderjahre der betrachteten Analysezeiträume (Juni 2015-Mai 2018) im Alter von 12 bis < 18 Jahren waren (auf Basis des Geburtsjahres) und mindestens einen Monat eine der vorab definierten Behandlungen erhielten [91]. (Patienten, die lediglich eine peg-IFN-Mono, RBV-Mono- oder Olysio-Mono-Therapie erhielten, gingen nicht in die Analyse ein.) Ein möglicher Off-Label-Use (ggf. vor 2017) wird allgemein nicht ausgeschlossen [91].

Die gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und aller Teilpopulationen kann dem beigelegten PDF entnommen werden [118].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Robert Koch-Institut (RKI). GBE-Themenheft. Hepatitis C. 2016. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [2] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244(4902):359-62. Epub 1989/04/21.
- [3] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology. 2015;61(1):77-87. Epub 2014/07/30.

- [4] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27. Epub 2013/10/12.
- [5] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Hepatitis C im Jahr 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/29_18.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [6] Robert Koch Institut (RKI). RKI-Ratgeber. Hepatitis C. 2018. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [7] Hüppe D, Buggisch P, Christensen S, Heiken H, Mauss S, Naumann U, et al. Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. *Z Gastroenterol*. 2016;54(8):740-7. Epub 2016/08/17. Patienten mit chronischer Hepatitis C vor Einführung der Interferon-freien Therapie in Deutschland.
- [8] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. [Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units]. *Z Gastroenterol*. 2008;46(1):34-44. Epub 2008/01/12. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland--Eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen.
- [9] Kartashev V, Doring M, Nieto L, Coletta E, Kaiser R, Sierra S, et al. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. *J Clin Virol*. 2016;81:82-9. Epub 2016/07/02.
- [10] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. *Z Gastroenterol*. 2018;56(7):756-838. Epub 2018/06/27. S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion".
- [11] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31 Suppl 2:30-60. Epub 2011/06/18.
- [12] Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol*. 2000;60(2):122-5. Epub 1999/12/14.
- [13] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018. Verfügbar unter: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [14] European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study Group in the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) in EuroCoord. Coinfection with HIV and hepatitis C virus in 229 children and young adults living in Europe. *AIDS*. 2017;31(1):127-35. Epub 2016/11/30.
- [15] Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2012;18(2):99-104. Epub 2012/01/19.
- [16] Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1382-92. Epub 2016/01/29.

- [17] Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;59(6):765-73. Epub 2014/06/15.
- [18] Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci. 2006;3(2):47-52. Epub 2006/04/15.
- [19] Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology. 2008;134(7):1900-7. Epub 2008/04/29.
- [20] Dhingra S, Ward SC, Thung SN. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease. World J Gastroenterol. 2016;22(4):1357-66. Epub 2016/01/29.
- [21] Xu R, Zhang Z, Wang FS. Liver fibrosis: mechanisms of immune-mediated liver injury. Cell Mol Immunol. 2012;9(4):296-301. Epub 2011/12/14.
- [22] Rockey DC, Friedman SL. Chapter 6 - Hepatic Fibrosis and Cirrhosis. 2006. S. 87-109.
- [23] Goodman ZD, Makhlouf HR, Liu L, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. Hepatology. 2008;47(3):836-43. Epub 2008/01/02.
- [24] Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review. PLoS One. 2010;5(7):e11542. Epub 2010/07/21.
- [25] Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(8):126-32, I. Epub 2013/03/19.
- [26] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol. 2006;45(4):529-38. Epub 2006/08/02.
- [27] Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepat. 2014;21 Suppl 1:34-59. Epub 2014/04/10.
- [28] Gonzalez-Peralta RP, Langham MR, Jr., Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(5):630-5. Epub 2009/05/05.
- [29] Malik S, Dekio F, Wen JW. Liver transplantation in a child with multifocal hepatocellular carcinoma hepatitis C and management of post-transplant viral recurrence using boceprevir. Pediatr Transplant. 2014;18(2):E64-8. Epub 2014/01/15.
- [30] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018. Verfügbar unter: <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [31] Castellino S, Lensing S, Riely C, Rai SN, Davila R, Hayden RT, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort. Blood. 2004;103(7):2460-6. Epub 2003/12/20.
- [32] El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2016;19(2):83-95. Epub 2016/07/21.
- [33] AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendation for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2018. Verfügbar unter: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018b.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]

- [34] Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14(2):211-28. Epub 2000/07/13.
- [35] Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S47-56. Epub 2002/10/31.
- [36] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418-31. Epub 2008/06/20.
- [37] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol.* 2001;34(5):730-9. Epub 2001/07/04.
- [38] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Krajden M, Conway B, Tyndall MW. Factors associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus among illicit drug users. *Can J Gastroenterol.* 2007;21(7):447-51. Epub 2007/07/20.
- [39] Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Therapie der Hepatitis C - Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J.* 2012;21(1):1-7.
- [40] Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192(6):992-1002. Epub 2005/08/19.
- [41] Tillmann H, McHutchison J. Zakim und Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 2006. S. 563-98.
- [42] Friedrich-Rust M, Vermehren J. [Non-invasive methods for the evaluation of liver fibrosis in clinical practice]. *Z Gastroenterol.* 2013;51(1):43-54. Epub 2013/01/15. Nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung der Leberfibrose in der klinischen Praxis.
- [43] Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2007;47(4):598-607. Epub 2007/08/19.
- [44] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93. Epub 1996/08/01.
- [45] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-74. Epub 2009/03/31.
- [46] Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805. Epub 2007/02/28.
- [47] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: März 2019.
- [48] Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(7):1183-9. Epub 2015/02/14.
- [49] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90mg/400 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019.
- [50] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.
- [51] Gilead Sciences GmbH. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Modul 3 A Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2052/2017-08-15_Modul3A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]

- [52] Gilead Sciences GmbH. Sofosbuvir (Sovaldi®). Modul 3 A Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2148/2017-10-11_Modul3A_Sofosbuvir.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [53] Krishnan SM, Dixit NM. Ribavirin-induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy. PLoS Comput Biol. 2011;7(2):e1001072. Epub 2011/02/10.
- [54] Pradat P., Virlogeux V., Gagnieu MC., Zoulim F., Bailly F. Ribavirin at the Era of Novel Direct Antiviral Agents for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Relevance of Pharmacological Monitoring. Advances in Hepatology. 2014:1-13.
- [55] Aurobindo Pharma GmbH. Fachinformation Ribavirin Aurobindo 200 mg Hartkapseln. Stand: Januar 2019.
- [56] Ng TI, Krishnan P, Pilot-Matias T, Kati W, Schnell G, Beyer J, et al. In Vitro Antiviral Activity and Resistance Profile of the Next-Generation Hepatitis C Virus NS5A Inhibitor Pibrentasvir. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(5):e02558-16.
- [57] Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. 2018. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/07/Leitlinie-Hep-C-2018.pdf>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [58] Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2007;3(3):218-25. Epub 2007/03/01.
- [59] Sung H, Chang M, Saab S. Management of Hepatitis C Antiviral Therapy Adverse Effects. Curr Hepat Rep. 2011;10(1):33-40. Epub 2011/03/23.
- [60] KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [61] Chen Z-w, Li H, Ren H, Hu P. Global prevalence of pre-existing HCV variants resistant to direct-acting antiviral agents (DAAs): mining the GenBank HCV genome data. Sci Rep. 2016;6:20310.
- [62] Bertoli A, Sorbo MC, Aragri M, Lenci I, Teti E, Polilli E, et al. Prevalence of Single and Multiple Natural NS3, NS5A and NS5B Resistance-Associated Substitutions in Hepatitis C Virus Genotypes 1–4 in Italy. Sci Rep. 2018;8(1):8988.
- [63] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. Viruses. 2015;7(12):6716-29. Epub 2015/12/24.
- [64] Fourati S, Pawlotsky J-M. Virologic Tools for HCV Drug Resistance Testing. Viruses. 2015;7(12):6346-59.
- [65] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017. 66(1)Verfügbar unter: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30489-5/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30489-5/fulltext). [Zugriff am: 28.02.2019]
- [66] Wilder JM, Muir AJ. Strategies for treating chronic HCV infection in patients with cirrhosis: latest evidence and clinical outcomes. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(6):314-27.
- [67] Wiegand J., Naumann U., Stoeckl A., Sick C., John C., Teuber G., et al. Glecaprevir/Pibrentasvir for the Treatment of Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: Updated Real-World Data From the German Hepatitis C-Registry. The Liver

- Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); San Francisco 2018.
- [68] Badri PS, King JR, Polepally AR, McGovern BH, Dutta S, Menon RM. Dosing Recommendations for Concomitant Medications During 3D Anti-HCV Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(3):275-95. Epub 2015/09/04.
- [69] Kosloski MP, Dutta S, Pugatch D, Li H, Mensa F, Kort J, et al. ABT-493 and ABT-530 Combination Demonstrated Minimal Potential for CYP-Mediated Drug-Drug Interactions. *J Hepatol.* 2016;64(2):S405.
- [70] Flamm S, Reddy KR, Zadeikis N, Hassanein T, Bacon BR, Maieron A, et al. Efficacy and Pharmacokinetics of Glecaprevir and Pibrentasvir With Concurrent Use of Acid-Reducing Agents in Patients With Chronic HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(3):527-35. Epub 2018/07/18.
- [71] Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016. Datenstand: 1. März 2017. 2017. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2016.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [72] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):707-15. Epub 2013/05/25. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).
- [73] Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortsch R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen.* 1999;61 (Sonderheft 2):110-4.
- [74] Robert Koch-Institut (RKI). Abschlussbericht der Studie „Drogen und chronischen Infektionskrankheiten in Deutschland“ (DRUCK-Studie). 2016. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/DRUCK-Studie/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [75] Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Muller C, Hintereder G, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One.* 2012;7(7):e41206. Epub 2012/08/01.
- [76] Bert F, Rindermann A, Abdelfattah MA, Stahmeyer JT, Rossol S. High prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in a population of a German metropolitan area: a prospective survey including 10 215 patients of an interdisciplinary emergency unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(11):1246-52. Epub 2016/07/21.
- [77] Pawlowska M, Sobolewska-Pilarczyk M, Domagalski K. Hepatitis C virus infection in children in the era of direct-acting antiviral. *World J Gastroenterol.* 2018;24(24):2555-66. Epub 2018/07/03.
- [78] Ades AE, Parker S, Walker J, Cubitt WD, Jones R. HCV prevalence in pregnant women in the UK. *Epidemiol Infect.* 2000;125(2):399-405. Epub 2000/12/16.
- [79] Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P, Walz A, Jenke A. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *J Infect.* 2006;52(4):305-8. Epub 2006/02/13.
- [80] Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery

- before the implementation of blood-donor screening. N Engl J Med. 1999;341(12):866-70. Epub 1999/09/25.
- [81] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. 1998;101(3 Pt 1):481-5. Epub 1998/03/14.
- [82] Gessoni G, Manoni F. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study. Eur J Med. 1993;2(2):79-82. Epub 1993/02/01.
- [83] Tanaka E, Kiyosawa K, Sodeyama T, Hayata T, Ohike Y, Nakano Y, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: comparison with adult blood donors. Am J Trop Med Hyg. 1992;46(4):460-4. Epub 1992/04/01.
- [84] Hanafiah MK, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57(4):1333-42. Epub 2012/11/23.
- [85] Riestra S, Fernandez E, Leiva P, Garcia S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13(5):477-81. Epub 2001/06/09.
- [86] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 563 Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2054/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-304.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [87] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 582 Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2155/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-312.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [88] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2001-2019. 2019. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>. [Zugriff am: 11.03.2019]
- [89] Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Tabelle 12421-0002. 2019 [11.03.2019]; Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/>.
- [90] Richter H, Dombrowski S, Hamer H, Hadji P, Kostev K. Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. Ger Med Sci. 2015;13:Doc14. Epub 2015/09/05.
- [91] IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. Patientenzählung LRx - HCV in der Pädiatrie. IMS® LRx database: 06/2018. 2018.
- [92] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2001-2019 bei Jugendlichen: Inzidenz. 2019. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>. [Zugriff am: 11.03.2019]
- [93] Mauss S, Berger F, Vogel M, Pfeiffer-Vornkahl H, Alshuth U, Rockstroh JK, et al. Treatment results of chronic hepatitis C genotype 5 and 6 infections in Germany. Z Gastroenterol. 2012;50(5):441-4. Epub 2012/05/15.
- [94] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2017;2(3):161-76. Epub 2017/04/14.

- [95] Schröter M, Zollner B, Schafer P, Reimer A, Muller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol.* 2002;40(5):1866-8. Epub 2002/05/01.
- [96] Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41(5):1013-8. Epub 2005/03/29.
- [97] Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *J Viral Hepat.* 2017;24(10):840-9. Epub 2017/03/28.
- [98] 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):S57-S8.
- [99] Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology.* 2017;66(4):1102-10. Epub 2017/05/26.
- [100] 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. Epub 2016/12/21.
- [101] AbbVie GmbH. Statistical Analysis Tables – Study GER1310. Cross Sectional Study on chronic HCV Infection in Germany – Current virus-, patient- and disease characteristics in diagnosed HCV patients under care (Data on file). Datenstand 1. Dezember 2014.
- [102] Cornberg M, Petersen J, Schober A, Mauss S, Boker KH, Link R, et al. Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):688-700. Epub 2017/01/13.
- [103] Tacke F, Gunther R, Buggisch P, Klinker H, Schober A, John C, et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower sustained virological response rates in real life than expected from clinical trials. *Liver international:official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2017;37(2):205-11. Epub 2016/07/19.
- [104] Honer Zu Siederdisen C, Buggisch P, Boker K, Schott E, Klinker H, Pathil A, et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 infection in Germany: effectiveness and safety of antiviral treatment in a real-world setting. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(2):213-24. Epub 2018/03/08.
- [105] Hüppe D, Serfert Y, Buggisch P, Mauss S, Böker K, Müller T, et al. Therapie der Hepatitis C in Deutschland. Ergebnisse aus dem Deutschen Hepatitis C-Register 4 Jahre nach Zulassung der neuen direkt-antiviralen Substanzen (DAAs). Präsentation. 73 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie; München 2018.
- [106] Hüppe D, Serfert Y, Buggisch P, Mauss S, Böker KHW, Müller T, et al. Therapie der Hepatitis C in Deutschland. Ergebnisse aus dem Deutschen Hepatitis C-Register 4 Jahre nach Zulassung der neuen direkt-antiviralen Substanzen (DAAs). *Z Gastroenterol.* 2018;56(08):KV 255.
- [107] Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:5-33. Epub 2014/04/10.

- [108] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Screenings auf Hepatitis C 2016. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4014/2016-09-22_IQWiG-Beauftragung_Screening-Hepatitis-C_Konkretisierung.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [109] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2018.
- [110] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2018.
- [111] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2019.
- [112] Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. J Viral Hepat. 2014;21 Suppl 1:60-89. Epub 2014/04/10.
- [113] Bundesministerium für Gesundheit (BMG). BIS 2030 – Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. 2016. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategie_BIS_2030_HIV_HEP_STI.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [114] Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Tabelle 12421-0001. 2019. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/>. [Zugriff am: 11.03.2019]
- [115] Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand März 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>. [Zugriff am: 11.03.2019]
- [116] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4913/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [117] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4805/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [118] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und Kosten für das zu bewertende Arzneimittel. 2019.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Die Fachinformation von G/P differenziert bezüglich der Therapiedauer zwischen verschiedenen Patientenpopulationen, die sich hinsichtlich des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Leber- oder Nierentransplantationsstatus unterscheiden (siehe Tabelle 3-1). Die im Folgenden verwendeten „Bezeichnungen der Population bzw. Patientengruppe“ entsprechen den Patientenpopulationen aus der Fachinformation von G/P (siehe Tabelle 3-2). Für die ZVT beziehen sich die Angaben zum

Behandlungsmodus ausschließlich auf die entsprechenden durch den G-BA festgelegten ZVT für die jeweiligen Patientenpopulationen (siehe Tabelle 3-2).

Für die Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 werden jeweils vorbehandelte und therapie-naive Patienten zusammen dargestellt, jedoch aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern nach Zirrhosestatus unterschieden. Für Genotyp-3-Patienten wird zwischen therapie-naiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose und vorbehandelten Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus unterschieden. Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV.

Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
G/P 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose, therapie-naive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose	8 Wochen	1 Zyklus	56 Tage
G/P 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, therapie-naive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (alle HCV-GT ^a)	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose, leber- oder	16 Wochen	1 Zyklus	112 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^a)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LDV/SOF 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^b	8 Wochen	1 Zyklus	56 Tage
LDV/SOF 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
LDV/SOF 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose nach Lebertransplantation ^{e,f}	24 Wochen	1 Zyklus	168 Tage
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2-Infektion ^h	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion	24 Wochen	1 Zyklus	168 Tage
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir a: In leber- oder nierentransplantierten, vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapienaive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation. c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht. e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht. f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht. g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts. h: Die Dauer der Therapie ist möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-23 entsprechen den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen [1-3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Behandlungsmodus von G/P

G/P (300 mg/120 mg) wird gemäß Fachinformation einmal täglich (3 x 100 mg/40 mg) verabreicht [1]. Die Dauer der Behandlung mit G/P beträgt in Abhängigkeit des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Leber- oder Nierentransplantationsstatus 8-16 Wochen. In therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1-6 erfolgt die Therapie über 8 Wochen in Patienten ohne Zirrhose und über 12 Wochen in Patienten mit kompensierter Zirrhose. Mit Ausnahme von Genotyp 3-Patienten gelten für vorbehandelte Patienten die gleichen Empfehlungen. Vorbehandelte Patienten mit Genotyp 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose werden hingegen für 16 Wochen behandelt [1].

In lebertransplantierten Patienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen. Bei vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte allerdings eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden [1].

Behandlungsmodus von LDV/SOF

LDV/SOF (90 mg/400 mg) wird gemäß Fachinformation täglich allein oder in Kombination mit RBV verabreicht [2]. Da LDV/SOF nur für Genotyp 1-, 4-, 5- und 6-Patienten und nur ohne den Einsatz von RBV vom G-BA als ZVT bestimmt wurde, werden nur für diese Patientenpopulationen die Kosten der LDV/SOF-Therapie dargestellt. Weitere gemäß LDV/SOF-Fachinformation zugelassene Therapieoptionen in weiteren Patientenpopulationen werden im Folgenden nicht berücksichtigt.

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 und 6 ohne kompensierte Zirrhose wird LDV/SOF für 12 Wochen empfohlen. Bei therapienaiven Genotyp 1-Patienten ohne Zirrhose kann eine Therapie über 8 Wochen in Betracht gezogen werden.

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen; bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, kann auch eine 12-wöchige Therapie in Betracht gezogen werden [2].

Behandlungsmodus von SOF+RBV

SOF (400 mg) wird gemäß Fachinformation täglich in Kombination mit RBV verabreicht [3]. Da SOF nur in Kombination mit RBV und nur für Genotyp 2 und 3 Patienten vom G-BA als ZVT bestimmt wurde, werden nur für diese Patientenpopulationen die Kosten dargestellt. Die Therapiedauer beträgt in Genotyp-2-Patienten 12 Wochen, in Genotyp-3-Patienten 24 Wochen. In Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 und einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-IFN-alpha und RBV) assoziiert waren, ist eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen zu erwägen [3].

Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
G/P 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose	1 x täglich 8 Wochen	56 Tage
G/P 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer	1 x täglich 12 Wochen	84 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (alle HCV-GT ^a)		
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^a)	1 x täglich 16 Wochen	112 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
LDV/SOF 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^b	1 x täglich 8 Wochen	56 Tage
LDV/SOF 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	1 x täglich 12 Wochen	84 Tage
LDV/SOF 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose nach Lebertransplantation ^{e,f}	1 x täglich 24 Wochen	168 Tage
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2-Infektion ^h	1 x täglich (SOF) 2 x täglich (RBV) 12 Wochen	84 Tage
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion	1 x täglich (SOF) 2 x täglich (RBV) 24 Wochen	168 Tage
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir a: In leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapienaive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation. c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht. e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht. f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht. g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts. h: Die Dauer der Therapie ist möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
G/P 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose	56 Tage	G/P: 300 mg/120 mg (3 x 100 mg/40 mg)	G/P: 168 DDD ⁱ 16.800 mg/ 6.720 mg = 168 Tabletten
G/P 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (alle HCV-GT ^a)	84 Tage	G/P: 300 mg/120 mg (3 x 100 mg/40 mg)	G/P: 252 DDD ⁱ 25.200 mg/ 10.080 mg = 252 Tabletten
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^a)	112 Tage	G/P: 300 mg/120 mg (3 x 100 mg/40 mg)	G/P: 336 DDD ⁱ 33.600 mg/ 13.440 mg = 336 Tabletten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LDV/SOF 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^b	56 Tage	LDV/SOF: 90 mg/400 mg	LDV/SOF: 56 DDD ⁱ (5.040 mg/ 22.400 mg) = 56 Tabletten
LDV/SOF 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	84 Tage	LDV/SOF: 90 mg/400 mg	LDV/SOF: 84 DDD ⁱ (7.560 mg/ 33.600 mg) = 84 Tabletten
LDV/SOF 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose nach Lebertransplantation ^{e,f}	168 Tage	LDV/SOF: 90 mg/400 mg	LDV/SOF: 168 DDD ⁱ (15.120 mg/ 67.200 mg) = 168 Tabletten
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2-Infektion ^h	84 Tage	SOF: 400 mg RBV: 600-1.000 mg/Tag	SOF: 84 DDD ⁱ (33.600 mg) = 84 Tabletten RBV: 84 DDD ⁱ (50.400- 84.000 mg/Tag) = 252-420 Kapseln
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion	168 Tage	SOF: 400 mg	SOF: 168 DDD ⁱ (67.200 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			RBV: 600-1.000 mg/Tag	= 168 Tabletten RBV: 168 DDD ⁱ (100.800- 168.000 mg/Tag) = 504-840 Kapseln

Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

a: In leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.

b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapie-naive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.

c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.

e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht.

f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.

g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts. Auf Basis des Durchschnittsgewichts eines 12- bzw. eines 17-jährigen Jugendlichen ergibt sich eine Dosierung von 600 mg/Tag bei 12-jährigen bzw. 1.000 mg/Tag bei 17-jährigen.

h: Die Dauer der Therapie ist möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.

i: Da sich die amtliche ATC/DDD-Klassifikation nur auf erwachsene Patienten bezieht, wird bei abweichender Dosierung für Jugendliche zur Ermittlung der DDD die entsprechende empfohlene Dosierung der Fachinformation dargestellt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch in Tabelle 3-25 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Defined Daily Dose (DDD) der hier betrachteten Arzneimittel wurden der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) DDD-Klassifikation entnommen [4].

Die DDD-Klassifikation bezieht sich nur auf Erwachsene. Für Zubereitungen, die ausschließlich zur Anwendung bei Kindern bestimmt sind, existiert eine Kinder-DDD. Hier geht die Dosierungsempfehlung für Kinder von einem mittleren Körpergewicht von 25 kg aus. Dies entspricht einem Alter von 7 bis 8 Jahren [5]. Deshalb werden zur Ermittlung der DDD für die Population der jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) die empfohlenen Dosierungen der jeweiligen Fachinformationen hinzugezogen.

Für die Berechnung des Verbrauchs an RBV wird von einem Durchschnittsgewicht bei jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) von 47 kg für 12-Jährige und 67 kg für 17-Jährige ausgegangen [6].

Basierend auf dem Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungstage wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapien berechnet.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von G/P

Für die Berechnung der Therapiekosten wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von 3 Tabletten G/P à 100 mg/40 mg täglich herangezogen. Pro Patient ergibt sich daher eine Tagesdosis von 300 mg/120 mg G/P [1]. Die DDD für G/P ist in der ATC-Klassifikation mit 3 Dosiseinheiten (DE) angegeben [4]. Je nach Therapiedauer (8, 12 bzw. 16 Wochen) beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch demnach 168, 252 bzw. 336 DDD [1].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von LDV/SOF

Gemäß Fachinformation wird eine tägliche Dosis von einer Tablette LDV/SOF à 90 mg/400 mg empfohlen [2]. Die DDD bezieht sich auf die Anzahl der Tabletten für die Standarddosis [4]. Je nach Therapiedauer (8, 12 bzw. 24 Wochen) beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch demnach 56, 84 bzw. 168 DDD [2].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF

Gemäß Fachinformation wird eine tägliche Dosis von einer Tablette SOF à 400 mg empfohlen [3]. Die amtliche DDD wird mit 0,4 g angegeben [4]. Die tägliche Dosis von SOF entspricht daher einer DDD. In Kombination mit RBV beträgt die Therapiedauer 12 bzw. 24 Wochen; der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt demnach bei 84 bzw. 168 DDD [3].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV

Ribavirin Aurobindo ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion bei Kindern (ab dem Alter von 3 Jahren) und

Jugendlichen, die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekompensation zeigen, bestimmt [7]. Basierend auf den Angaben der Fachinformation von Sovaldi® und Ribavirin Aurobindo ist die empfohlene Tagesdosis von RBV vom Körpergewicht abhängig. Somit ergibt sich aus dem Durchschnittsgewicht eines 12-jährigen Jugendlichen (47,1 kg) und eines 17-jährigen Jugendlichen (67 kg) und der Fachinformation von Ribavirin Aurobindo (200 mg pro Hartkapsel) eine Dosierungsspanne von 600-1.000 mg pro Tag, verteilt auf zwei Gaben (morgens und abends), welche oral mit der Nahrung einzunehmen sind [8]. Die Berechnung der Anzahl der Kapseln für RBV basiert auf der Annahme, dass die 200 mg RBV Dosisstärke pro Kapsel verabreicht wird. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD erfolgt unter Verwendung der Fachinformation.

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
G/P	Maviret [®] , 84 Filmtabletten à 100 mg/40 mg 14.995,00 €	14.993,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
LDV/SOF	Harvoni [®] , 28 Filmtabletten à 90 g/400 mg 14.995,00 €	14.993,23 €
SOF	Sovaldi [®] , 28 Filmtabletten à 400 mg 14.348,98 €	14.347,21 €
RBV	Ribavirin Aurobindo, 84 Hartkapseln à 200 mg 377,65 €	358,48 €
Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir Stand Lauer-Tab: 15. Februar 2019		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-26 wurden der Lauer-Tab: entnommen (Stand: 15. Februar 2019) [9]. Vom Apothekenabgabepreis wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a des Sozialgesetzbuches (SGB) V abgezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation

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

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
G/P 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose	keine	-	-
G/P 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (alle HCV-GT ^a)	keine	-	-
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^a)	keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LDV/SOF 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^b	keine	-	-
LDV/SOF 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	keine	-	-
LDV/SOF 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose nach Lebertransplantation ^{e,f}	keine	-	-
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2-Infektion ^h	keine	-	-
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion	keine	-	-
Abkürzungen:; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GKV: Gesetzliche Krankenkasse GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir a: In leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapienaive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation. c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht. e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht. f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht. g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts. Auf Basis des Durchschnittsgewichts eines 12- bzw. eines 17-Jährigen Jugendlichen ergibt sich eine Dosierung von 600 mg/Tag bei 12-Jährigen bzw. 1.000 mg/Tag bei 17-Jährigen. h: Die Dauer der Therapie ist möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28-BNon-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Anhand der Fachinformationen von G/P und der ZVT wurden keine notwendigen GKV-Leistungen identifiziert, welche mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehen. Es kann davon ausgegangen werden, dass alle in den entsprechenden Fachinformationen genannten regelmäßigen oder klinisch indizierten Laboruntersuchungen bzw. Tests, wie beispielsweise die Bestimmung des Genotyps oder der Ausgangsviruslast, regelhafte Untersuchungen bei HCV-infizierten Patienten zu Therapiebeginn darstellen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenkasse	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-28 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-17 (Anzahl der Patienten in der

Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
G/P 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose	keine	-	-
G/P 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (alle HCV-GT ^a)	keine	-	-
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^a)	keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LDV/SOF 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^b	keine	-	-
LDV/SOF 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 4-6-	keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}			
LDV/SOF 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose nach Lebertransplantation ^{e,f}	keine	-	-
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2-Infektion ^h	keine	-	-
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion	keine	-	-

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GKV: Gesetzliche Krankenkasse; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

a: In leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.

b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapie-naive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.

c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.

e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht.

f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.

g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts. Auf Basis des Durchschnittsgewichts eines 12- bzw. eines 17-Jährigen Jugendlichen ergibt sich eine Dosierung von 600 mg/Tag bei 12-Jährigen bzw. 1.000 mg/Tag bei 17-Jährigen.

h: Die Dauer der Therapie ist möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28-BNon-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
G/P 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose	29.986,46 €	13.913.717,44 € (11.484.814,18 € - 16.042.756,10 €)
G/P 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (alle HCV-GT) ^{b,j}	44.979,69 €	2.923.679,85 € (2.428.903,26 € - 3.418.456,44 €)
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3) ^{b,j}	59.972,92 €	599.729,20 € (479.783,36 € - 659.702,12 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
LDV/SOF 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^c	29.986,46 €	10.345.328,7 € (8.546.141,10 € - 11.934.611,08 €)
LDV/SOF 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^d Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{e,f,j}	44.979,69 €	18.981.429,18 € (15.697.911,81 € - 21.905.109,03 €)
LDV/SOF 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 4-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose nach Lebertransplantation ^{f,g}	89.959,38 €	Keine Angabe ^k
SOF+RBV ^h (600 mg/Tag) 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2-Infektion ⁱ	44.117,07 €	838.224,33 € (705.873,12 € - 970.575,54 €)
SOF+RBV ^h (600 mg/Tag) 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion	88.234,14 €	8.646.945,72 € (7.146.965,34 € - 10.058.691,96 €)
SOF+RBV ^h (1.000 mg/Tag) 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2-Infektion ⁱ	44.834,03 €	851.846,57 € (7.173.44,48 € - 986.348,66 €)
SOF+RBV ^h (1.000 mg/Tag) 24 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion	89.668,06 €	8.787.469,88 € (7.263.112,86 € - 10.222.158,84 €)
Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: In leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. c: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapienaive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation. d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
e: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht. f: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht. g: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht. h: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts. Auf Basis des Durchschnittsgewichts eines 12- bzw. eines 17-Jährigen Jugendlichen ergibt sich eine Dosierung von 600 mg/Tag bei 12-Jährigen bzw. 1.000 mg/Tag bei 17-Jährigen. i: Die Dauer der Therapie ist möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28-BNon-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren. j: Die Anteile an Patienten nach einer Lebertransplantation werden aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppe in der Berechnung der Kosten vernachlässigt. k: Da für die Patientenpopulation nach einer Lebertransplantation keine quantifizierbaren Patientenzahlen verfügbar sind, wird auf die Darstellung der Jahrestherapiekosten verzichtet.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 angegebenen Patientenzahlen für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen werden sich durch die tatsächlichen zu erwartenden Versorgungsanteile weiter reduzieren.

Kontraindikationen (Komorbiditäten)

Die jeweiligen Angaben, die gegen einen Einsatz von G/P sprechen, wurden der Fachinformation entnommen [1].

Eine generelle Gegenanzeige von G/P ist die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Kontraindiziert ist des Weiteren die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) Eine gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir-enthaltenden Arzneimitteln, Atorvastatin, Simvastatin, Dabigatranetexilat, Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln, starken P-Glycoprotein (P-gp)- und CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Phenobarbital, Phenytoin und Primidon) zusammen mit G/P stellen ebenfalls eine Kontraindikation dar. Aufgrund der zu erwartenden geringen Anteile für diese Kontraindikation (jeweils < 1 %), sind diese bezüglich der Einschränkung auf die Versorgungsanteile vernachlässigbar.

Therapieabbrüche

Bei der im Dossier dargestellten Studie zu jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis Genotyp 6 ohne und mit kompensierter Zirrhose M16-123 (DORA), ergaben sich keine Therapieabbrüche.

Versorgungsanteile

Zur Abschätzung der erfolgten Behandlungen jugendlicher HCV-Patienten der letzten Jahre wurde eine Auswertung der IQVIA Datenbank IMS[®] LRx herangezogen [10, 11]. Für die drei Perioden 06/2015-05/2016, 06/2016-05/2017 und 06/2017-05/2018 wurden projiziert auf das gesamte GKV-System nur 20, 25 bzw. 50 behandelte, jugendliche Patienten ausgewiesen. In der letzten Periode waren IFN-freie DAA-Regime erstmals für Jugendliche zugelassen (seit Mitte 2017) [2] (siehe Abschnitt 3.2.3). Somit fällt die Größenordnung der Behandlungszahlen bei jugendlichen HCV-Patienten numerisch gering aus im Vergleich zur Behandlungszahl aller GKV-Patienten (einschließlich Erwachsener; in 2017: 11.200 behandelte GKV-Patienten [12]). Daher ist eine seriöse und fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist im Versorgungsalltag von geringeren Kosten für die Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen sowie geringen Marktanteilen auszugehen. Eine genauere Quantifizierung ist auf der vorhandenen Datenbasis nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Informationen zu den Therapieregimen, zu der Behandlungsdauer, zu den Dosierungen sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und den Kontraindikationen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Die aktuellen Kosten der Therapien beruhen auf den Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2019); die Darstellung der Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die Vergleichstherapien bezogen auf die Zielpopulation kann dem beigelegten PDF entnommen werden [9].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: März 2019.
- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90mg/400 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.
- [4] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2019.pdf>. [Zugriff am: 26.03.2019]
- [5] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß §73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. 2018. Verfügbar unter:

- https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_amtl_atc_beschlussfassung_2018_1218.pdf. [Zugriff am: 26.03.2019]
- [6] Die Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2018. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [7] Aurobindo Pharma GmbH. Fachinformation Ribavirin Aurobindo 200 mg Hartkapseln. Stand: Januar 2019.
- [8] Gilead Sciences GmbH. Sofosbuvir (Sovaldi®). Modul 3 A Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2148/2017-10-11_Modul3A_Sofosbuvir.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [9] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und Kosten für das zu bewertende Arzneimittel. 2019.
- [10] IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. Patientenzählung LRx - HCV in der Pädiatrie. IMS® LRx database: 06/2018. 2018.
- [11] Richter H, Dombrowski S, Hamer H, Hadji P, Kostev K. Use of a German longitudinal prescription database (LRx) in pharmacoepidemiology. Ger Med Sci. 2015;13:Doc14. Epub 2015/09/05.
- [12] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Hepatitis C im Jahr 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/29_18.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 28.02.2019]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Abschnitte zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von G/P entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit G/P sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren

Die empfohlene Dosis von G/P beträgt 300 mg/120 mg (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag. Die Einnahme erfolgt zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die empfohlenen Behandlungsdauern für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) werden in Tabelle 3-31 und Tabelle 3-32 dargestellt.

Tabelle 3-31: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus		

Tabelle 3-32: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen
GT 3	16 Wochen	16 Wochen

Für Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und/oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme einer Dosis von G/P versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 18 Stunden nach dem eigentlichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Sind mehr als 18 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von G/P vergangen, sollte die versäumte Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis dem üblichen Dosierungsschema gemäß einnehmen. Patienten sollten angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Tritt innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, sollte eine weitere Dosis von G/P eingenommen werden. Tritt nach mehr als 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, so ist eine weitere Dosis von G/P nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit jeglichem Grad einer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich. G/P wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) nicht empfohlen und ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Leber- oder nierentransplantierte Patienten

Eine 12-wöchige Behandlungsdauer für leber- oder nierentransplantierte Patienten mit oder ohne Zirrhose wurde untersucht und wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Eine 16 wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer

Vorbehandlung mit peg-IFN+Ribavirin±Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir+Ribavirin in Betracht gezogen werden.

Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Folgen Sie den Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3-31 und Tabelle 3-32. Hinsichtlich der Dosierungsempfehlungen mit antiviralen Wirkstoffen gegen HIV, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen und gemeinsam mit einer Mahlzeit zu schlucken. Die Tabletten sind nicht zu kauen, zu zerstoßen bzw. zu zerbrechen, da dies die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe verändern kann (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir-enthaltenden Arzneimitteln, Atorvastatin, Simvastatin, Dabigatranetexilat, ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, starken P-gp- und CYP3A Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Phenobarbital, Phenytoin und Primidon) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus

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

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht empfohlen, G/P bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) anzuwenden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist G/P kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS5A- und/oder einem NS3/4A-Inhibitor versagt hat

In der MAGELLAN-1-Studie wurden Genotyp-1-infizierte (und eine sehr begrenzte Anzahl an Genotyp-4-infizierten) Patienten mit einem vorausgegangenen Versagen unter einem Therapieregime untersucht, das eine Resistenz gegenüber G/P verursacht haben könnte (Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Das Risiko eines Versagens war erwartungsgemäß bei denen am höchsten, die mit beiden Klassen vorbehandelt waren. Ein Resistenzalgorithmus, der das Risiko eines Versagens auf der Basis der Baseline-Resistenzen vorhersagen kann, ist nicht bekannt. Im Allgemeinen wurde eine Akkumulation von Resistenzen gegen beide Klassen bei Patienten festgestellt, die bei der Re-Therapie mit G/P in der MAGELLAN-1-Studie versagt hatten. Es gibt keine Daten zur Re-Therapie von Patienten mit den Genotypen 2, 3, 5 oder 6. G/P wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.

Arzneimittel- Wechselwirkungen

Bei verschiedenen Arzneimitteln wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen, wie in Abschnitt 4.5 der Fachinformation dargestellt.

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen (DAA) Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten 3 Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Medikation vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Lactose

G/P enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Möglichkeit, dass G/P andere Arzneimittel beeinflusst**

GLE und PIB sind Inhibitoren des P-Glycoproteins (P-gp), des *Breast Cancer Resistance Proteins* (BCRP) und des Organo-Anion-Transporters (*Organic Anion Transporting Polypeptide* [OATP]) 1B1/3. Die gleichzeitige Anwendung mit G/P kann die

Plasmakonzentration von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von P-gp (z.B. Dabigatranetexilat, Digoxin), BCRP (z.B. Rosuvastatin) oder OATP1B1/3 (z.B. Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) sind. Für spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Wechselwirkungen mit sensitiven Substraten von P gp, BCRP, OATP1B1/3 siehe Tabelle 3-33. Bei anderen P gp-, BCRP- oder OATP1B1/3-Substraten kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

GLE und PIB sind *in vivo* schwache Inhibitoren des Cytochrom P450 (CYP) 3A und der Uridin-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit G/P wurden für sensitive Substrate von CYP3A (Midazolam, Felodipin) oder UGT1A1 (Raltegravir) keine klinisch signifikanten Erhöhungen der Exposition beobachtet.

GLE und PIB inhibieren beide *in vitro* den Salztransporter BSEP (*Bile Salt Export Pump*).

Eine signifikante Hemmung von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K wird nicht erwartet.

Mit Vitamin K-Antagonisten behandelte Patienten

Da sich die Leberfunktion während der Behandlung mit G/P ändern kann, wird eine engmaschige Überwachung des INR-Wertes (*International Normalised Ratio [INR]*) empfohlen.

Möglichkeit, dass andere Arzneimittel G/P beeinflussen

Anwendung mit starken P-gp-/CYP3-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-gp- und CYP3A-Induktoren sind (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Phenobarbital, Phenytoin und Primidon), können die Plasmakonzentrationen von GLE und PIB signifikant erniedrigen und zu einem verringerten therapeutischen Effekt von G/P oder dem Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung derartiger Arzneimittel mit G/P ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von G/P mit Arzneimitteln, die mittelstarke P-gp- und CYP3A-Induktoren sind (z.B. Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lumacaftor, Crizotinib), können die Plasmakonzentrationen von GLE und PIB verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit mittelstarken Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation).

GLE und PIB sind Substrate der Effluxtransporter P-gp und/oder BCRP. GLE ist zusätzlich ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1/3. Die gleichzeitige Anwendung von G/P mit Arzneimitteln, die P-gp und BCRP inhibieren (z.B. Ciclosporin, Cobicistat, Dronedaron, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir) kann die Elimination von GLE und PIB verlangsamen und dadurch die Plasmaexposition der antiviralen Wirkstoffe erhöhen. Arzneimittel, die OATP1B1/3 hemmen (z.B. Elvitegravir, Ciclosporin, Darunavir, Lopinavir), erhöhen die systemische Konzentration von GLE.

Bekannte und andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen

In Tabelle 3-33 wird die Wirkung des Mittelwertverhältnisses der kleinsten Quadrate (*Least-Squares Means Ratio*, 90 %-Konfidenzintervall) auf die Konzentration von G/P sowie einiger gebräuchlicher Begleitmedikationen dargestellt. Die Richtung des Pfeils zeigt die Richtung der Veränderung der Exposition ($C_{\max}$, AUC [Area Under the Curve] und $C_{\min}$) von GLE, PIB und der Begleitmedikation an: $\uparrow$ = Erhöhung (um mehr als 25 %), $\downarrow$ = Senkung (um mehr als 20 %), $\leftrightarrow$ = keine Veränderung (gleich oder Senkung um weniger als 20 % oder Erhöhung um weniger als 25 %). Dies ist keine abschließende Liste.

Tabelle 3-33: Wechselwirkungen zwischen G/P und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittel-spiegel	$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$	Anmerkungen zur Klinik
ANGIOTENSIN-II-REZEPTOR-ANTAGONISTEN					
Losartan Einzeldosis 50 mg	$\uparrow$ Losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	$\uparrow$ Losartan Carboxylsäure	2,18 (1,88; 2,53)	$\leftrightarrow$	--	
Valsartan Einzeldosis 80 mg (Inhibition von OATP1B1/3)	$\uparrow$ Valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIARRHYTHMIKA					
Digoxin Einzeldosis 0,5 mg (Inhibition von P-gp)	$\uparrow$ Digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Es werden Vorsicht und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
ANTIKOAGULANZIEN					
Dabigatranetexilat Einzeldosis 150 mg (Inhibition von P-gp)	$\uparrow$ Dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

ANTI-KONVULSIVA					
Carbamazepin 200 mg 2x/Tag (Induktion von P-gp/CYP3A)	↓ Glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Die gleichzeitige Anwendung kann die therapeutische Wirkung von G/P reduzieren und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↓ Pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Phenytoin, Phenobarbital, Primidon	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Glecaprevir und ↓ Pibrentasvir				
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE					
Rifampicin Einzeldosis 600 mg (Inhibition von OATP1B1/3)	↑ Glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg 1x/Tag ^a (Induktion von P-gp/BRCP/CYP3A)	↓ Glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ Pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
ETHINYLESTRADIOLHALTIGE ARZNEIMITTEL					
Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat 35 µg/250 µg 1x/Tag	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Die gleichzeitige Anwendung von G/P mit ethinylestradiol- haltigen Arzneimitteln ist aufgrund des Risikos von ALT- Erhöhungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Für Levonorgestrel, Norethidron oder Norgestimat als kontrazeptive Progestagene ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ Norelgestromin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ Norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 µg/100 µg 1x/Tag	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ Norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL					
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induktion von P-gp/CYP3A)	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Glecaprevir und ↓ Pibrentasvir				Die gleichzeitige Anwendung kann die therapeutische Wirkung von G/P reduzieren und ist kontraindiziert

		(siehe Abschnitt 4.3).			
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV					
Atazanavir + Ritonavir 300/100 mg 1x/Tag ^b	↑ Glecaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Die gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir ist aufgrund des Risikos einer ALT-Erhöhung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑ Pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunavir + Ritonavir 800/100 mg 1x/Tag	↑ Glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir wird nicht empfohlen.
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovir-diso- proxilfumarat 600/200/300 mg 1x/Tag	↑ Tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Die gleichzeitige Anwendung mit Efavirenz kann die therapeutische Wirkung von G/P reduzieren und wird nicht empfohlen. Es werden keine klinisch signifikanten Interaktionen mit Tenofovir-disoproxil fumarat erwartet.
	Die Wirkung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxilfumarat auf Glecaprevir und Pibrentasvir wurde in dieser Studie nicht direkt quantifiziert. Die Expositionen von Glecaprevir und Pibrentasvir waren jedoch signifikant niedriger als in historischen Kontrollen.				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (Inhibition von P-gp, BRCP und OATP durch Cobicistat, Inhibition von OATP durch Elvitegravir)	↔ Tenofovir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ Glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ Pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 1x/Tag	↑ Glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
	↑ Pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg 2x/Tag	↑ Raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

(Inhibition von UGT1A1)					
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HCV					
Sofosbuvir Einzeldosis 400 mg	↑ Sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
(Inhibition von P-gp/BCRP)	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ Glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN					
Atorvastatin 10 mg 1x/Tag	↑ Atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Die gleichzeitige Anwendung mit Atorvastatin und Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
(Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)					
Simvastatin 5 mg 1x/Tag	↑ Simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
(Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ Simvastatinsäure	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg 1x/Tag	↑ Lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn Lovastatin verwendet wird, sollten Patienten überwacht werden und die Dosis von 20 mg/Tag nicht überschreiten.
(Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ Lovastatinsäure	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg 1x/Tag	↑ Pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Vorsicht wird empfohlen. Die Dosis von Pravastatin sollte 20 mg am Tag und die Dosis von Rosuvastatin sollte 5 mg am Tag nicht überschreiten.
(Inhibition von OATP1B1/3)					
Rosuvastatin 5 mg 1x/Tag	↑ Rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
(Inhibition von OATP1B1/3, BCRP)					
Fluvastatin, Pitavastatin	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fluvastatin und ↑ Pitavastatin				Interaktionen mit Fluvastatin und Pitavastatin sind wahrscheinlich und

					Vorsicht wird bei der Kombination empfohlen. Bei der Einleitung einer DAA-Behandlung wird eine niedrige Dosis des Statins empfohlen.
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciclosporin Einzeldosis 100 mg	↑ Glecaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	G/P wird nicht empfohlen bei Patienten, die eine stabile Ciclosporin-Dosis > 100 mg pro Tag benötigen. Ist die Kombination unvermeidbar, kann die Anwendung unter engmaschiger klinischer Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.
	↑ Pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporin Einzeldosis 400 mg	↑ Glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	Die Kombination von G/P mit Tacrolimus sollte mit Vorsicht erfolgen. Ein Anstieg der Tacrolimusexposition wird erwartet. Daher wird empfohlen, die therapeutische Dosis von Tacrolimus zu überwachen und entsprechend eine Dosisanpassung von Tacrolimus vorzunehmen.
	↑ Pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus Einzeldosis 1 mg (Inhibition von CYP3A4 und P-gp)	↑ Tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	
	↔ Glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	↔	
PROTONENPUMPENHEMMER					
Omeprazol 20 mg 1x/Tag (Erhöht den gastrischen pH-Wert)	↓ Glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol	↓ Glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	

40 mg 1x/Tag (1 Stunde vor dem Frühstück)	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg 1x/Tag (abends, ohne Mahlzeit)	↓ Glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN-K-ANTAGONISTEN					
Vitamin-K-Antagonisten	Nicht untersucht.				Bei allen Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Überwachung des INR empfohlen. Dies ist aufgrund von Veränderungen der Leberfunktion während der Behandlung mit G/P erforderlich.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; CYP: Cytochrom P450; BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast Cancer Resistance Protein); DAA: direkt antiviral wirksame Substanz; EE: Ethinylestradiol; HCV: Hepatitis-C-Virus; INR: International Normalized Ratio; OATP: Organisches Anionen Transporter-Polypeptid

a. Die Wirkung von Rifampicin auf Glecaprevir und Pibrentasvir 24 Stunden nach der letzten Rifampicin-Dosis.

b. Es wird die Wirkung von Atazanavir und Ritonavir auf die erste Dosis Glecaprevir und Pibrentasvir berichtet.

c. HCV-infizierte Transplantatempfänger, die Ciclosporin-Dosen von 100 mg oder weniger pro Tag erhielten, hatten 4-fach höhere Glecaprevirkonzentrationen als Jene, die kein Ciclosporin erhielten.

Weitere Arzneimittelwechselwirkungsstudien wurden mit den folgenden Arzneimitteln durchgeführt und zeigten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit G/P: Abacavir, Amlodipin, Buprenorphin, Koffein, Dextromethorphan, Dolutegravir, Emtricitabin, Felodipin, Lamivudin, Lamotrigin, Methadon, Midazolam, Naloxon, Norethindron oder andere Kontrazeptiva mit Progestin als alleinigen Wirkstoff, Rilpivirin, Tenofovirafenamid, und Tolbutamid.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von GLE oder PIB bei Schwangeren vor.

Studien mit GLE oder PIB an Ratten/Mäusen weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Effekte in Bezug auf die Reproduktion hin. Bei Kaninchen wurde unter GLE maternale Toxizität, die mit einem Verlust des Embryo/Fötus assoziiert ist, beobachtet. Aufgrund dieser maternalen Toxizität kann die embryo-fötale Toxizität von GLE bei klinischer Expositionen in dieser Spezies nicht beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen wird die Anwendung von G/P in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob GLE oder PIB in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten an Tieren haben gezeigt, dass GLE und PIB in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss abgewogen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit G/P verzichtet werden soll/die Behandlung mit G/P zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von GLE und/oder PIB auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen bei höheren Expositionen als den humanen therapeutischen Expositionen keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen von GLE oder PIB auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Beurteilung der Sicherheit von G/P bei Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose), die über 8, 12 oder 16 Wochen behandelt wurden, basiert auf Studien der Phasen II und III, in denen ungefähr 2.300 Studienteilnehmer untersucht wurden. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (Häufigkeit $\geq 10\%$) waren Kopfschmerzen und Fatigue. Weniger als 0,1 % der Studienteilnehmer, die mit G/P behandelt wurden, hatten schwerwiegende Nebenwirkungen (transitorische ischämische Attacke). Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Behandlung mit G/P aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abbrach, betrug 0,1 %. Die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit Zirrhose waren insgesamt vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose auftraten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Studienteilnehmern, die mit G/P behandelt wurden, identifiziert. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-34: Nebenwirkungen, die für G/P identifiziert wurden

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Durchfall, Übelkeit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Fatigue
Häufig	Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Studienteilnehmer*

Die Sicherheit von G/P bei Studienteilnehmern mit einer chronischen Nierenerkrankung (Stadium 4 oder 5, einschließlich Dialysepatienten) und einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) wurde in 104 Studienteilnehmern untersucht (EXPEDITION 4). Die häufigsten Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren Pruritus (17 %) und Fatigue (12 %).

Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit Leber- oder Nierentransplantat

Die Sicherheit von G/P wurde bei 100 Leber- oder Nierentransplantatempfängern mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4 oder 6 ohne Zirrhose untersucht (MAGELLAN-2). Das allgemeine Sicherheitsprofil bei Transplantatempfängern war vergleichbar mit dem der Studienteilnehmer in den Phase-II- und -III-Studien. Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer, die mit G/P über 12 Wochen behandelt wurden, beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen (17 %), Fatigue (16 %), Übelkeit (8 %) und Pruritus (7 %).

Sicherheit bei HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern (ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2) war mit dem der HCV-monoinfizierten Studienteilnehmer vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von G/P bei HCV-GT1-6-infizierten Jugendlichen basiert auf Daten aus einer offenen Phase-II-/III-Studie mit 47 Studienteilnehmern im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mit G/P über 8 bis 16 Wochen behandelt wurden (DORA Teil 1). Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen aus Klinischen Studien mit G/P bei Erwachsenen.

Bilirubinanstieg im Serum

Bei 1,3 % der Studienteilnehmer wurden Anstiege des Gesamtbilirubins von mindestens 2-fach über dem oberen normalen Grenzwert (*Upper Limit of Normal* [ULN]) beobachtet aufgrund einer GLE-vermittelten Inhibition der Bilirubintransporter und des Bilirubinmetabolismus. Anstiege des Bilirubins waren asymptomatisch, vorübergehend und traten typischerweise früh während der Behandlung auf. Anstiege des Bilirubins waren überwiegend indirekt, und nicht assoziiert mit ALT-Anstiegen. Direkte Hyperbilirubinämie wurde bei 0,3 % der Studienteilnehmer berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Die höchste dokumentierte Dosis, die gesunden Freiwilligen gegeben wurde, betrug für GLE 1.200 mg einmal täglich über 7 Tage und für PIB 600 mg einmal täglich über 10 Tage. Asymptomatische ALT-Anstiege im Serum ($> 5 \times$ ULN) wurden bei 1 von 70 gesunden Studienteilnehmern nach mehrfacher Dosierung von GLE (700 mg oder 800 mg) bei einmal täglicher Einnahme für ≥ 7 Tage beobachtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf alle Anzeichen und Symptome von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine geeignete Symptombehandlung muss umgehend begonnen werden. GLE und PIB werden durch Hämodialyse nicht signifikant aus dem Körper entfernt.

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der SmPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von G/P entnommen [2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte***

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

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

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

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden Anhang II D der SmPC von G/P entnommen [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<u>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS):</u> Um das Wiederauftreten eines hepatozellulären Karzinoms in Verbindung mit G/P zu untersuchen, führt der Inhaber der Genehmigung auf der Basis eines vereinbarten Protokolls eine prospektive Sicherheitsstudie durch und legt die Ergebnisse, die sich aus einer Kohorte einer gut beschriebenen Patientengruppe ableiten, vor. Der finale Studienbericht ist einzureichen bis:	Q2 2021

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der RMP benennt die in Tabelle 3-35 aufgeführten Risiken und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [3].

Tabelle 3-35: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
HBV-Reaktivierung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – enthält Informationen zu Risikopatienten mit einer HCV-/HBV-Koinfektion und Empfehlungen zur Überwachung auf eine HBV-Reaktivierung. • Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation – Was sollten Sie vor der Einnahme von Maviret® beachten? • Vor Beginn der Behandlung sollte bei allen Patienten ein HBV-Screening durchgeführt werden. • Patienten mit HBV-/HCV-Koinfektion sollten gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden. • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. • Packungsgröße Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Entwicklung von Resistenzen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung – enthält Informationen zur Dosierung und Dauer der Behandlung von Patienten ohne vorherige HCV-Therapie oder Patienten mit vorheriger HCV-Therapie, die kein dauerhaftes virologisches Ansprechen gezeigt haben. • Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation – Wie ist Maviret® einzunehmen? – enthält Empfehlungen für Patienten zur angemessenen Dosierung und Einnahme, um die maximale Wirksamkeit zu erreichen. • Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Pharmakodynamische Eigenschaften – enthält Informationen zu HCV-resistenzassoziierten Substitutionen. • Maviret® wird für Patienten, die auf ein vorheriges Behandlungsschema mit einem NS5A-Inhibitor und/oder einem NS3/4A-Proteaseinhibitor ein Therapieversagen zeigten, nicht empfohlen. • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. ○ Packungsgröße Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Eingeschränkte ärztliche Verschreibung Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine
Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Arzneimittelwechselwirkungen: – Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von OATP1B1 oder OATP1B3 sind (z. B. Ciclosporin 400 mg, Darunavir mit oder ohne Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen – enthält Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen mit mittelstarken und starken P-gp/CYP3A-Induktoren oder -Substraten und mit starken OATP1B1- oder OATP1B3-Inhibitoren und -Substraten. • Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation – Was sollten Sie vor der Einnahme von Maviret® beachten? – enthalten Informationen zu Arzneimitteln, die Patienten unter Behandlung mit Maviret® nicht einnehmen sollten. • Arzneimittel, die bei Einnahme von Maviret® kontraindiziert sind, sind in Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Gegenanzeigen – aufgeführt. • Spezielle Empfehlungen zur Dosisanpassung und/oder Überwachung gemäß Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Arzneimittelwechselwirkungen (Fortsetzung): – Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die mittelstarke Induktoren von P-gp/CYP3A sind (z. B. Efavirenz, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lumacaftor, Crizotinib). – Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die empfindliche P-gp-Substrate sind (z. B. Digoxin). – Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate von OATP1B1 oder OATP1B3 sind (z. B. Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin).	• Arzneimittel, die für die gleichzeitige Anwendung mit Maviret[®], wie in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen – beschrieben, nicht empfohlen werden. • Eine Liste der Arzneimittel, die nicht zusammen mit Maviret[®] eingenommen werden dürfen, ist in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation – Was sollten Sie vor der Einnahme von Maviret[®] beachten? – enthalten. • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Dosierung und Art der Anwendung – enthält im Abschnitt zur Leberfunktionsstörung Informationen, die darauf hinweisen, dass die Anwendung von GLE/PIB bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nicht empfohlen wird. • Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – enthält Informationen, die darauf hinweisen, dass die Anwendung von Maviret® bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nicht empfohlen wird. • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei Schwangeren und Stillenden	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit – und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation – Was sollten Sie vor der Einnahme von Maviret® beachten? – enthalten Informationen, die darauf hinweisen, dass die Anwendung von Maviret® während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird. • Gemäß Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird die Anwendung von Maviret® während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Bei der Entscheidung, die Maviret®-Behandlung bei der stillenden Frau fort- oder abzusetzen, sollte dem Nutzen des Stillens für das Kind und dem Nutzen der Therapie für die Mutter Rechnung getragen werden. • Gemäß Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation – Was sollten Sie vor der Einnahme von Maviret® beachten? – wird die Anwendung von Maviret® während der Schwangerschaft nicht empfohlen und stillende Patientinnen sollten vor der Einnahme von Maviret® ihren Arzt zu Rate ziehen. • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei Patienten mit früherem hepatozellulären Karzinom	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Eingeschränkte ärztliche Verschreibung - Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine

Darüber hinaus enthält der RMP eine Übersicht an laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren.

Tabelle 3-36: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan (Stand: 20.07.2018)

Studie/Aktivität Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
DAA-PASS: Sicherheitsstudie nach Zulassung zum frühen Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms in HCV- infizierten Patienten nach Therapie mit direkt antiviral wirkenden Substanzen Kategorie 1	Abschätzung des Risikos eines frühen Rezidivs eines hepatozellulären Karzinoms (innerhalb von 24 Monaten nach dem ersten HCC-freien Bild) im Zusammenhang mit einer DAA-Therapie im Vergleich zu keiner DAA- Therapie während klinischer Routineversorgung HCV- infizierter Patienten mit erfolgreich behandeltem HCC in der prospektiven DAA- PASS Kohorte.	Rezidiv eines hepato- zellulären Karzinoms und fehlende Information zur Sicherheit in Patienten mit früherem hepato- zellulärem Karzinom.	Initiiert	Zwischenbericht: Q3 2021 Abschlussbericht: Q2 2023

Studie/Aktivität Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Studie M13-576 Nachbeobachtungs- studie zur Beurteilung von Resistenzen und der Dauer des Ansprechens auf die Behandlung mit direkt antiviral wirksamen Substanzen (direct-acting antiviral agent, DAA) von AbbVie (ABT-493 und/oder ABT-530) bei Studienteilnehmern, die an klinischen Studien der Phase II oder III zur Behandlung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C- Virus (HCV) teilgenommen haben. Kategorie 3	Beurteilung des Fortbestehens des Ansprechens bei Patienten, die eine SVR ₁₂ mit einem Behandlungsregime einschließlich ABT-493 und/oder ABT-530 erreichten sowie Beurteilung des Fortbestehens spezifischer HCV- Aminosäuresubstitutionen, die bei Studienteilnehmern mit virologischem Versagen mit Arzneimittelresistenzen in Zusammenhang gebracht wurden.	Risiko für die Entwicklung von Resistenzen	Laufend	Zwischenbericht: Dezember 2016 Abschlussbericht: Januar 2021
Studie zur Beurteilung des Risikos eines Auftretens eines <i>de novo</i> hepatozellulären Karzinoms in Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, die mit direkt antiviral wirkenden Substanzen gegen chronische Hepatitis C behandelt wurden. Kategorie 3	Abschätzung des Risikos eines <i>de novo</i> HCC assoziiert mit DAA-Therapie-Exposition in zirrhotischen HCV-infizierten Patienten im Vergleich zu keiner anti-HCV-Therapie- Exposition in zirrhotischen HCV-infizierten Patienten. Abschätzung des Risikos eines <i>de novo</i> HCC in zirrhotischen HCV-Patienten, die mit DAA- Therapie behandelt wurden, im Vergleich zu solchen, die mit IFN-basierter Therapie behandelt wurden.	Potentielles Risiko eines Auftretens eines hepato- zellulären Karzinoms.	Geplant	<i>Ausstehend^a</i>
Abkürzungen: DAA: direkt wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; PASS: Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (post-authorization safety study) a: Version 2 des Protokolls wurde am 24. September 2018 eingereicht.				

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: März 2019.
- [2] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Maviret®. 2019.
- [3] AbbVie Inc. Core/EU Risk Management Plan for Glecaprevir/Pibrentasvir. Version 4.1. 2018.