

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

*Chronische Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von
3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg*

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

Stand: 25.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
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	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	102
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	103
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	119
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	122
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	123
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	123
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	124
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P	9
Tabelle 3-2: Zweckmäßige Vergleichstherapie für G/P	10
Tabelle 3-3: Staging nach METAVIR-Score	19
Tabelle 3-4: Grading nach METAVIR-Score	19
Tabelle 3-5: Punktekriterien des CTP-Score.....	20
Tabelle 3-6: 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. $n_{\text{ungewichtet}} = 7.047$	29
Tabelle 3-7: Untersuchungen zur HCV-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen	33
Tabelle 3-8: (folgende Seite): RKI-Fallmeldungen chronische Hepatitis C (2001–2020) für die Altersgruppen 0–18 Jahre.....	34
Tabelle 3-9: Berechnete HCV-Prävalenz (2020) gemeldeter Fälle pädiatrischer HCV-Patienten (3 bis < 12 Jahre).....	36
Tabelle 3-10: Inzidenz der HCV-Infektion auf Basis der RKI-Fallmeldungen für pädiatrische Patienten (3 bis < 12 Jahre) im Jahr 2020.....	39
Tabelle 3-11: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland (Erwachsene)	41
Tabelle 3-12: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland (inklusive Kinder und Jugendliche)	41
Tabelle 3-13: Ausgewählte DAA-Therapien für Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland (Stand: April 2021).....	45
Tabelle 3-14: Fortschreibung der Patientenzahlen 2021–2026.....	47
Tabelle 3-15: Geschätzte Zahl von Kindern (3 bis < 12 Jahre) mit HCV-Infektion in den Jahren 2021–2026	48
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-17: Anzahl diagnostizierter pädiatrischer HCV-Patienten im Jahr 2020	50
Tabelle 3-18: Verteilung der GT in der GKV-Zielpopulation	51
Tabelle 3-19: Anteile der Patienten der Zielpopulation nach relevanten Patientengruppen....	51
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-22: Pädiatrische Dosierung mit G/P.....	66
Tabelle 3-23: Dosierung von LDV/SOF für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren	67
Tabelle 3-24: Dosierung von SOF für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren	68
Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68

Tabelle 3-26: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	89
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	89
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-32: Abschätzung bereits erfolgter Behandlungen pädiatrischer Patienten mit chronischer HCV-Infektion.....	101
Tabelle 3-33: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten	104
Tabelle 3-34: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin ± Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin versagt hat	104
Tabelle 3-35: Empfohlene Dosierung für Kinder von 3 bis unter 12 Jahren	104
Tabelle 3-36: Wechselwirkungen zwischen G/P und anderen Arzneimitteln.....	110
Tabelle 3-37: Nebenwirkungen, die für G/P identifiziert wurden	117
Tabelle 3-38: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	121
Tabelle 3-39: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	121
Tabelle 3-40: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übermittelte Hepatitis-C-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland, 2019 (Fälle mit Angabe, n = 5.888, Quelle: [5]).....	38
Abbildung 2: An das RKI übermittelte Erstdiagnosen für Kinder (3 bis < 12 Jahren) und Erwachsene und Jugendliche (12 bis \geq 18 Jahre) oder mit unbekanntem Alter (Quelle: [87], Abfragedatum: 06. April 2021).	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
BIS	bedarfsorientiert, integriert, sektorübergreifend
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDC	Zentrum für Krankheitskontrolle und Prävention (Centers for Disease Control and Prevention)
CHMP	Committee for Medical Products for Human Use
CKD	chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CYP	Cytochrom P450
DAA	direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-Acting Antiviral Agent)
DHC-R	Deutsches Hepatitis C-Register
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLE	Glecaprevir
GOP	Gebührenordnungsposition
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
GT	Genotyp
GU-RL	Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
INR	International Normalized Ratio

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ITT	Intention-To-Treat
IU	International Unit
i.v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
LDV	Ledipasvir
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
n.a.	nicht verfügbar (Not Available)
NS-Protein	Nichtstrukturprotein
peg-IFN	pegyliertes Interferon
PIB	Pibrentasvir
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
SOF/VEL	Sofosbuvir/Velpatasvir
SVR	anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
VEL	Velpatasvir
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet¹ [1, 2].

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

Tabelle 3-1: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P

Behandlungsdauer [Wochen]				
Genotyp	Therapienaiv		Vorbehandelt*	
	Ohne Zirrhose	Mit kompensierter Zirrhose	Ohne Zirrhose	Mit kompensierter Zirrhose
1	8	8	8	12
2	8	8	8	12
3	8	8	16	16
4	8	8	8	12
5	8	8	8	12
6	8	8	8	12

Für leber- oder nierentransplantierte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose wird eine Behandlungsdauer von 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 Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird G/P gewichtsabhängig dosiert und im Rahmen einer einmal täglichen oralen Gabe verabreicht. Die Behandlungsdauer von G/P bei Kindern entspricht der Behandlungsdauer von erwachsenen Patienten.

Für die Population der Kinder ergeben sich die beiden in Tabelle 3-2 angegebenen relevanten Subpopulationen entsprechend der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

¹ Die bewertungsrelevante Population für das vorliegende Dossier ist die Population der Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg. Für jugendliche Patienten (ab 12 Jahren) und Erwachsene erfolgten die Zulassung bzw. die Indikationserweiterung von G/P sowie die jeweiligen Bewertungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits 2017-2019 (Vorgangsnummern 2017-08-01-D-301 bzw. 2019-04-15-D-441).

Tabelle 3-2: Zweckmäßige Vergleichstherapie für G/P

Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose	
HCV-GT1, 4–6-Patienten	ZVT: LDV/SOF
HCV-GT2 oder -3-Patienten	ZVT: SOF+RBV
Abkürzungen: 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein erstes Beratungsgespräch fand am 30. April 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-032) statt, dabei legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination G/P für Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C „beobachtendes Abwarten“ als ZVT fest [3].

In Bezug auf eine mögliche Änderung der ZVT empfahl der G-BA, zeitnah eine neue Beratung einzuholen, sobald sich eine neue Sachlage hinsichtlich der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) ergibt.

Im Juni bzw. Juli 2020 erfolgten die Zulassungserweiterungen von Sofosbuvir (SOF) und Ledipasvir (LDV)/SOF auf das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C bei Kindern ab 3 Jahren [4, 5]. Des Weiteren hat SOF/Velpatasvir (VEL) im August 2020 die Zulassung für die Indikationserweiterung bei Patienten ab einem Altern von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg erhalten [6]. Damit stehen nun auch Kindern ab 3 Jahren direkt antiviral wirksame Substanzen (Direct-Acting Antiviral Agent, DAA) zur Verfügung.

Ein zweites Beratungsgespräch fand daher am 08. April 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-019) statt. Dabei legte der G-BA für die Wirkstoffkombination G/P die im Folgenden aufgeführten ZVT fest [7]:

Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Für Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV- Infektion: LDV/SOF.

Genotyp 2 oder 3

Für Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion: SOF+Ribavirin (RBV).

Abbie folgt der Festlegung des G-BA.

Eine weitere Differenzierung nach einzelnen Genotypen wird aufgrund des pangentypischen 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.

Das Vorliegen einer Zirrhose oder einer Leber- oder Nierentransplantation sind bei Kindern 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 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 4. 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 in diesem Abschnitt basieren auf den finalen Niederschriften zu den beiden Beratungsgesprächen mit dem G-BA [3, 7]. Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1, 2, 4-6].

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. Stand: Juni 2021.
- [2] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret[®] 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2021.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-032. Glecaprevir/Pibrentasvir. 2020.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Harvoni[®] befilmtes Granulat im Beutel. Stand: Juli 2020.
- [5] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Sovaldi[®] befilmtes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2020.
- [6] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Epclusa[®] Filmtabletten. Stand: März 2021.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-019. 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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 3-11. 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 [6, 13]. 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]) [6, 10, 13, 14]. Insbesondere die Gruppe der i.v. Drogenkonsumenten wies ein erhöhtes Infektionsrisiko auf: Bei 64 % der 2019 in Deutschland gemeldeten Fälle von HCV-Infektionen mit ausgewertetem Übertragungsweg war injizierender Drogengebrauch die wahrscheinliche Infektionsquelle (984 Infektionen, davon 44 Infektionen mit näherer Spezifizierung „i. v.-Drogenkonsum in Haft“) [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 [15, 16]. 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-Koinfektion zählen [6, 17]. In einer Meta-Analyse wurde bei HIV-negativen Müttern eine Übertragungswahrscheinlichkeit von 5,8 % und bei HIV-koinfizierten Müttern von 10,8 % ermittelt [18]. 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 [17].

Neben der vertikalen Übertragung spielen bei Jugendlichen auch i.v. Drogengebrauch und Sexualkontakte als Übertragungsweg eine Rolle [10]. Keine hohe Relevanz bei Kinder und 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 [15, 17]. 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. Seit der Novellierung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) 2017 werden im Rahmen der Meldung einer HCV-Infektion Angaben zu Geburtsland und Nationalität der betroffenen Person erhoben [19]. Für das Jahr 2019 wurde das Geburtsland für etwa die Hälfte aller übermittelten Fälle (n = 3.079) berichtet. Auf Deutschland als Geburtsland entfielen 60 % der Angaben, auf die deutsche Staatsangehörigkeit 71 % [5]. Dabei ist jedoch zu beachten, dass im Ausland geborene Personen wahrscheinlich unterrepräsentiert sind, da bei ihnen Zusatzinformationen möglicherweise für den Öffentlichen Gesundheitsdienst schwerer zu ermitteln sind als bei deutschen Staatsangehörigen [19]. Zahlen können derzeit 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 [6, 19]. 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 [20]. 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 [20]. 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 [16]. Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [21].

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 [Hepatozelluläres 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 Gelenksbeschwerden 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 [22]. 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 [22, 23]. 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 [24]. Bei Kindern und Jugendlichen sind die histologischen

Befunde weniger stark ausgeprägt [10, 25]. 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 treten sowohl ein fulminanter Verlauf als auch eine Krankheitsprogression mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose mit geringerer Wahrscheinlichkeit auf [26].

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 [27]. Bei ca. 30 % der mit HCV assoziierten Zirrhosen besteht das Risiko, im Laufe von 10 Jahren eine Leberdekomensation zu entwickeln [20]. 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 [28]. 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 [29]. 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 [30, 31]. 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 [21].

Die Spätfolgen einer chronischen Hepatitis C-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen sind aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufs meist erst im Erwachsenenalter relevant [32, 33]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Behandlung diagnostizierter Infektionen bei Kindern und Jugendlichen auch bei wenig ausgeprägter Symptomatik. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist entscheidend, da eine frühzeitige Therapie im Kindes- oder Jugendalter die Entwicklung von Leberschäden, wie bspw. fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose, im höheren Alter verhindern kann. Patienten mit Leberschäden haben auch bei Erreichen einer SVR ein weiterhin erhöhtes Restrisiko für ein HCC [21, 34]. Daher ist es gerade in frühen Stadien wichtig, wirksame Therapien einzusetzen, um eine langfristige Schädigung der Leber zu vermeiden bzw. die Schäden so gering wie möglich zu halten [35].

Prognoseparameter

Die folgenden Faktoren sind mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf, d. h. mit einer raschen Progression einer Fibrose/Zirrhose assoziiert [10, 36]:

- das aktuelle Alter/Alter bei Infektion,
- das männliche Geschlecht,
- Komorbiditäten (z. B. Suppression des Immunsystems, 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 Fibroseprogression nicht linear verläuft [10].

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 [20].

Einer der Hauptfaktoren, der den Progress einer Fibrose bei chronischen Hepatitis C-Patienten beeinflusst, ist das Alter, in dem es zur Infektion kam [37]. Des Weiteren scheint der Progress einer Fibrose nicht linear zu sein und bei älteren Patienten schneller zu erfolgen [20]. Auch war bei Personen ≥ 30 Jahre die Wahrscheinlichkeit höher, nach 20 Jahren eine Zirrhose zu entwickeln, als bei Personen < 30 Jahre [38]. 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 [39] und eine spontane Abheilung der HCV-Infektion erfolgt bei Frauen häufiger als bei Männern [40].

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 [20].

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 [20]. Der Progress der HIV-Erkrankung wird hierbei nicht beeinflusst, jedoch steigt das Risiko der HIV-Patienten, an einer Lebererkrankung zu sterben [41]. HCV-HIV-Koinfektionen sind besonders bei Drogenkonsumenten, bei Menschen mit Hämophilie (Bluterkrankheit) und MSM verbreitet [1, 20].

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 [16, 32]. 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 [42].

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, 21, 34]. 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 [43].

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 [14]. Für die Einteilung des Entzündungsgrades der Leber (Grading) sowie der verschiedenen Fibrorestadien (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 [44].

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 [45] (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Staging nach METAVIR-Score

Staging	Score
Keine Fibrose	F0
Portale Fibrose ohne fibröse Septen	F1
Portale Fibrose mit wenigen fibrösen Septen	F2
Zahlreiche fibröse Septen ohne Zirrhose	F3
Zirrhose	F4

Quelle: Modifiziert nach [45]

Das Grading der entzündlichen Aktivität wird mittels einer 4-Punkte-Skala (A0-A3) abgebildet [45] (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Grading nach METAVIR-Score

Grading	Score
Keine Entzündung	A0
Milde Entzündung	A1
Moderate Entzündung	A2
Schwere Entzündung	A3

Quelle: Modifiziert nach [45]

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.

CTP-Score

Der CTP-Score fasst Laborparameter (Bilirubin, Albumin und INR) sowie klinische Komplikationen der Zirrhose (Aszites und Enzephalopathien) zusammen (siehe Tabelle 3-5). 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 [46]. Bei Patienten im Stadium A befindet sich die Leberfunktion in einem kompensierten Zustand, im Stadium B und C hingegen in einem dekompenzierten Zustand.

Tabelle 3-5: Punktekriterien des 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)

Abkürzungen: CTP: Child-Turcotte-Pugh; INR: International Normalized Ratio
 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.

Quelle: Modifiziert nach [46]

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 [47]:

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

Ein hoher Score zeigt an, dass der Patient ein höheres Mortalitätsrisiko aufweist als ein Patient mit einem geringen Score [47].

Zielpopulation

Die Zielpopulation von G/P umfasst, unabhängig vom Genotyp und vom Status der Vorbehandlung, Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit einer chronischen HCV-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter

Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Leber- oder Nierentransplantation, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepatienten) und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion [48, 49].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die HCV-Infektion gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit und zählt zu den bedeutendsten Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC [19]. Nach Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften ist eine frühzeitige Behandlung der HCV-Infektion in jedem Fall angezeigt [10, 21, 34].

Das Ziel der antiviralen Therapie ist die dauerhafte Elimination des HCV aus dem Körper und damit verbunden die Heilung der chronischen Hepatitis [1, 10, 21, 34]. Eine SVR ist als fehlender Nachweis von HCV-RNA 12 Wochen nach Abschluss der antiviralen Therapie definiert [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, 21]. 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 [35]. 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 [21, 34].

Durch die Entwicklung neuer DAA haben sich in den letzten Jahren die Heilungschancen der HCV-Infektion deutlich verbessert [1]. Mit den inzwischen verfügbaren, teilweise sogar pangenotypischen Therapieoptionen kann im Grunde jeder HCV-infizierte Jugendliche und Erwachsene, unabhängig von Genotyp, Therapiekonstellation oder Zirrhosestatus, mit einer sehr gut verträglichen Therapie bei gleichzeitig kurzer Therapiedauer geheilt werden. Interferonfreie DAA-Therapien lösten interferonbasierte Therapieoptionen als Therapiestandard ab [10]. Für die Population der Kinder (3 bis < 12 Jahren) mit chronischer HCV-Infektion existierten lange nur sehr limitierte Therapieoptionen. Zugelassen für diese Altersgruppe war bis 2020 nur die nebenwirkungsträchtige, suboptimal wirksame Therapie aus

peg-IFN/RBV [14]. Inzwischen existieren für diese Population (3 bis < 12 Jahren) 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) [50, 51]. Diese beiden Therapieoptionen lösten interferonbasierte Therapieoptionen als bisherigen Therapiestandard ab. Für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg wurde 2020 SOF/VEL zugelassen [52].

Mit LDV/SOF±RBV, SOF+RBV und SOF/VEL stehen drei Therapieoptionen zur Verfügung, wobei LDV/SOF±RBV und SOF+RBV nicht für alle Patienten RBV-frei sind [50-52]. Die Gabe von RBV bei Kindern als Lösung zum Einnehmen ist verteilt auf zwei Dosen zu zwei Tageszeitpunkten und geht mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen (allen voran Anämie) einher [53]. 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) [54]. Gemäß aktuell gültiger Leitlinie sollte eine RBV-freie Therapie daher bevorzugt eingesetzt werden [10].

LDV/SOF und SOF+RBV sind darüber hinaus bei Kindern keine pangenotypisch zugelassenen Therapieoptionen [50, 51]. Pangenotypische Therapieregime benötigen eine hohe antivirale Wirksamkeit und eine hohe Resistenzbarriere in allen Genotypen. Es besteht somit auch bei Kindern 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 [55], 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. Ebenso nimmt die Therapieadhärenz mit längerer Behandlungsdauer ab [56].

RBV-Freiheit in der G/P-Therapie

RBV ist ein synthetisches Nukleosidanalogen, 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 [57]. 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, 58, 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 Kindern (3 bis < 12 Jahre) mit Genotyp 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, nach einer Lebertransplantation (ohne Zirrhose/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. Pädiatrische Patienten (3 bis < 12 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 [50]. Für pädiatrische Patienten (3 bis < 12 Jahre) mit Genotyp 2- oder 3-Infektion ist SOF als Monosubstanz nur in Kombination mit RBV zugelassen [51]. Entsprechend existiert bei Kindern mit GT2 & 3 ab 3 bis < 6 Jahren derzeit kein IFN-freies DAA-Regime, welches innerhalb der Zulassung gänzlich frei von RBV empfohlen wird.

G/P ist eine neue pangenotypische Therapieoption, die zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg 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 [54]. 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 [54]. 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]. Die zugelassenen Therapien für pädiatrische Patienten (3 bis < 12 Jahre) [50, 51] sowie für Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg [52] sind SOF-basiert. SOF kann bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind [51]. Für die Kombination LDV/SOF liegen in begrenztem Umfang Sicherheitsdaten vor [50]. 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 [50]. Somit sind die bei pädiatrischen 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 pädiatrische Patienten (3 bis < 12 Jahre) zur Verfügung, deren Einsatz auch bei Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz (einschließlich dialysepflichtigen Patienten) möglich ist.

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

Für erwachsene Patienten war lange Zeit die zur Verfügung stehende Auswahl an HCV-Medikamenten 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, 21].

Der Genotyp 3, der von allen Genotypen in Deutschland am zweithäufigsten auftritt, ist bislang am schwersten behandelbar [61]. Zur Therapie von pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit Genotyp 3 stehen LDV/SOF+RBV und SOF+RBV zur Verfügung, für Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg SOF/VEL [52]. 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 [50]. 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 therapie-naiven Patienten auf 100 % gesteigert. Bei vorbehandelten Patienten lagen die SVR-Raten jedoch in dieser Kombination bei nur 82 % [50]. 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 pädiatrischen Patienten mit Genotyp-3-Infektion über 24 Wochen angewendet [51]. 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 SOF/VEL [10]. Bei Studien mit pädiatrischen Patienten wurden mit SOF/RBV hingegen höhere SVR₁₂-Raten von 100% beobachtet [51]. Aufgrund der Therapiedauer von 24 Wochen, der Notwendigkeit von RBV und des nicht pangentypischen Wirkprofils besteht im Genotyp 3 ein therapeutischer Bedarf.

Mit G/P kann die Therapiedauer für therapienaive Patienten mit Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose auf 8 Wochen verkürzt werden. Für vorbehandelte (peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV) Patienten mit Genotyp-3-Infektion beträgt die Therapiedauer mit G/P 16 Wochen [48, 49]. 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, bei jugendlichen Patienten erreichten 100 % der Studienteilnehmer eine SVR₁₂ [48]. 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 Analyse umfasste alle Patienten, die zwischen August 2017 und Juli 2018 mindestens eine Dosis G/P erhalten und eine Visite abgeschlossen hatten. Die entsprechenden Daten wurden an 135 Standorten in Deutschland erhoben (n = 586 Patienten). 552 Patienten wurden entsprechend Fachinformation 8, 12 oder 16 Wochen mit G/P behandelt, davon 181 Patienten mit Genotyp-3-Infektion. 96,7 % der Patienten über alle Genotypen erreichten eine SVR₁₂. In der Intention-To-Treat (ITT)-Analyse zur Effektivität waren 181 Patienten mit Genotyp-3-Infektion enthalten; 96 % der Patienten mit Genotyp-3-Infektion erreichten eine SVR₁₂ [62].

Durch die Zulassung von G/P steht pädiatrischen Patienten (3 bis < 12 Jahre) eine hocheffektive, RBV-freie antivirale Therapie zur Verfügung. Bestimmte Genotyp-3-Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) profitieren zudem von einer deutlich kürzeren Therapiedauer von 8 Wochen.

Optimierung des Therapieansatzes durch G/P

Neben den oben genannten Aspekten besteht grundsätzlich ein medizinischer Bedarf nach einer Optimierung des Therapieansatzes. Verschiedene Faktoren können das Therapiemanagement mit IFN-freien Regimen verkomplizieren. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem Arzneimittelinteraktionen sowie Abhängigkeiten der Therapie von Viruslast, Resistenzen und weiteren Laborparametern. Für die bei Kindern zugelassenen Therapieregime bestehen

Empfehlungen, die Höhe der Viruslast [10, 51] 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 [51]. Für G/P bestehen keine Abhängigkeiten der Therapiedauer von den erwähnten Faktoren. Somit wird mit G/P insgesamt eine relevante Verbesserung des Therapieansatzes erreicht.

HCV-infizierte Patienten können eine Vielzahl an Begleitmedikationen einnehmen, um Komorbiditäten und/oder die Nebenwirkungen der HCV-Therapie zu behandeln [63]. 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 Begleittherapie sowie Pausierungen der Begleitbehandlungen zum Management von Medikamenteninteraktionen in Frage [10]. Bei Glecaprevir (GLE) und Pibrentasvir (PIB) handelt es sich um lediglich schwache Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP)1A2 und CYP3A, wodurch keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit der Mehrheit der Begleitmedikationen zu erwarten sind [64, 65]. Bestehende Interaktionen wurden in entsprechenden Interaktionsstudien untersucht und sind in Fachinformation und relevanten Informationsportalen beschrieben (siehe auch Abschnitt 3.4.1) [48, 49].

Fazit

Durch die heute zugelassenen Therapieoptionen wird der hohe therapeutische Bedarf für die medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern (3 bis < 12 Jahre) nicht vollumfänglich gedeckt. Die Therapie mit G/P bietet die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressiert den bislang bestehenden therapeutischen Bedarf für pädiatrische Patienten:

- Eine pangenotypische DAA-Therapie mit IFN- und RBV-Freiheit in allen Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose und unabhängig vom HCV-Genotyp
- Sehr hohe Heilungsraten über alle Genotypen, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus
- Kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten mit Genotyp-1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte Patienten² mit Genotyp-1-, 2-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne Zirrhose)
- Gute Verträglichkeit der Behandlung
- Sehr hohe Heilungsraten bei schwer behandelbaren Patientengruppen – Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten oder mit Genotyp-3-Infektionen

² Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV

- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme in einer kindgerechten oralen Darreichungsform als Granulat

G/P bietet demnach pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg 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 (siehe Modul 4A). Für Kinder mit chronischer Hepatitis C stellt G/P daher eine relevante, neue Therapieoption dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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 [19, 66, 67]. 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 unbekanntem 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, 19, 67]. Im

Rahmen der IfSG-Novellierung 2017 wurde die Meldepflicht für Laborleiter auf jeden HCV-Nachweis, unabhängig vom klinischen Bild (symptomatisch oder asymptomatisch) und Stadium (akut oder chronisch) ausgedehnt. Die Nachweise müssen allerdings auf ein Vorhandensein des Erregers, also auf eine aktive (virämische) akute oder chronische HCV-Infektion hinweisen [13]. 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 %. Für das Meldejahr 2018 wurden 99,7 % der Fälle gemäß der Falldefinition von 2015 ermittelt, so dass es seit dem Meldejahr 2017 praktisch keine Fälle gibt, die auf einem indirekten HCV-Nachweis beruhen [13, 19].

Eine hohe Unsicherheit in der Datenlage hinsichtlich der Prävalenz der Hepatitis C besteht für die Gruppe der jugendlichen und pädiatrischen 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 [16]. Institutionelles Screening oder Umfragen für größere Studien sind meist nicht für Kinder anwendbar; entsprechende Studien umfassen z. B. das Screening im Rahmen von Blutspenden, pränatales Screening oder die berufliche Vorsorge von Beschäftigten im Gesundheitswesen. Kinderstudien fokussieren sich meist auf die anfälligsten Subpopulationen (z.B. obdachlose oder mit HIV infizierte Kinder) oder auf hochgradig endemische Standorte. Daher besteht ein Mangel an empirischen Daten zur Schätzung der Prävalenz der Hepatitis C in der Allgemeinbevölkerung bei Kindern [68]. In den beiden bundesweiten Studien des RKI, die bisher zur Ermittlung der HCV-Prävalenz in Deutschland durchgeführt wurden, waren Kinder und Jugendliche ausgeschlossen [66, 69]. 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 Kindern 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 [69]. 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 3-6), waren nur ungefähr zwei Drittel (0,2 %) der untersuchten HCV-Antikörper-positiven Personen auch HCV-RNA-positiv [66].

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 3-6). 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 [66].

Tabelle 3-6: 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: [66]

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 [19, 66]. 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) [70]. 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 % [70]. 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) [71]. Eine vergleichbare Prävalenzrate von 2,7 % wurde in einer Studie mit erwachsenen Patienten eines Notfallkrankenhauses in der Metropolregion Frankfurt/Rhein-Main gezeigt [72]. Auch in diesen Studien waren jedoch nur 68 % [71] bzw. 42 % [72] der untersuchten HCV-Antikörper-positiven 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 [19]. Bisherige 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 2014–2019 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 2017 ist die Zahl monatlich Behandelter mit leichten Schwankungen stabil. Unter Annahme eines Therapieerfolgs von > 95 % wurden von 2014–2019 in Deutschland knapp 66.5000 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 war für 2020 geplant („Studie zur Gesundheit und

Ernährung in Deutschland“), der Studienstart musste aber aufgrund der Ausbreitung von COVID-19 auf unbekannte Zeit verschoben werden [5].

Datenlage bei Kindern und 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 [73]. 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 0,01 % und 0,8 % (Tabelle 3-7).

Die Studie von Ades et al. [74] zur Untersuchung der Prävalenz der HCV-Infektion bei Schwangeren basiert auf einer Analyse von Blutproben aus dem Zeitraum von April 1997 – 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. [75]. 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 [76]. 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 [77].

Die Publikation von Gessoni et al. [78] 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. [79] 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. [80] 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) [81]. 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.

Globale und nationale Prävalenzdaten für Kinder und Jugendliche wurden in der Analyse von Schmelzer et al. [68] mittels Regressionsmodellen für das Jahr 2018 geschätzt. Die Datengrundlage bildeten durch systematische Literaturrecherche identifizierte Artikel mit Prävalenzangaben (anti-HCV oder virämische Prävalenz) für Kinder und Jugendliche zwischen 0–18 Jahren (Publikationszeitraum: Januar 2000–März 2019). Für Deutschland wurde dabei für die Altersgruppe von 3–6 Jahren eine HCV-Prävalenz von 0,01 % bestimmt (440 Fälle [190–680]), für die Altersgruppe von 7–11 Jahren von 0,02 % (860 Fälle [380–1300]).

Tabelle 3-7: 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. [74]
2.000 Kinder und Jugendliche des Helios Klinikums Wuppertal zwischen 2002–2004	0,8 % ^b , 0,05 % ^c	Gerner, P. et al. [75]
458 Patienten einer Kontrollkohorte, Deutschland, München	0,7 % ^b	Vogt et al. [76]
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 [77]
Untersuchung von 1.015 14-jährigen Jugendlichen in Italien	0,38 %–0,41 % ^b	Gessoni, G. et al. [78]
Serum-Untersuchung von 1.442 Schulkindern in Japan	0 %	Tanaka, E. et al. [79]
Modelbasierte Meta-Analyse auf Grundlage von 232 Publikationen	1,2 %–1,3 % ^{b, d}	Hanafiah, K.M. et al. [80]
Untersuchung von 129 Jugendlichen im Alter von 10–19 Jahren in Nordspanien	0 % ^c	Riestra, S. et al. [81]
Kinder und Jugendliche 0–18 Jahre, Regressionsmodelle auf Basis von publizierten Prävalenzangaben 2000–2019	0,01 % (0,01–0,02) ^e 0,02 % (0,01–0,04) ^f	Schmelzer et al. [68]
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 e: entspricht der Altersgruppe 3–6 Jahre, Deutschland 2018 f: entspricht der Altersgruppe 7–11 Jahre, Deutschland 2018		

In vorangegangenen Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet wurde für das Jahr 2020 auf Basis der an das RKI übermittelten Meldedefälle eine Anzahl von 153-249 Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren [82, 83] bzw. 110-206 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren [84] mit bekannter HCV-Infektion ermittelt. Faktoren zur Unter- sowie zur Überschätzung ergaben sich dabei zum einen daraus, dass mögliche Fälle von Spontanheilung in der Berechnung nicht berücksichtigt wurden, zum anderen wurden Patienten, die im laufenden Jahr 2020 gemeldet wurden und eine CHC aufwiesen, bzw. die erst im Laufe des Jahres 2020 das Alter von 12 Jahren erreichten und somit bis dahin noch Teil der Zielpopulation waren,

nicht berücksichtigt. In der Gesamtschau wurde die Anzahl der Patienten (Summe über alle Genotypen) im Alter von 3 bis < 12 Jahren vom IQWiG als plausibel angesehen [82, 83]. Der G-BA folgt der Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der Patientenzahlen in seinen Beschlüssen [85, 86].

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-Antikörpernachweises 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 [19]. 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 Kindern (3 bis < 12 Jahre) anhand der an das RKI gemeldeten Fälle ableiten. In Tabelle 3-8 sind die Zahlen der seit 2001 an das RKI übermittelten Fallmeldungen angegeben. Die Daten basieren auf einer Abfrage der SurvStat@RKI 2.0-Anwendung (Abfragedatum: 06. April 2021) [87].

Tabelle 3-8: (folgende Seite): RKI-Fallmeldungen chronische Hepatitis C (2001–2020) für die Altersgruppen 0–18 Jahre.

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

Melde- jahr	Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle																			Unbe- kannt
	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	
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	73	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	31	3		2	2			2		2	4	3	3	4	4	9	26	40	49	11
2006	32	2	1	2		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	1	2				1	1		4	6	3	7	6	2
2017	10	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	15
2019	16			3	1	2	2				1			1		3	5	6	7	15
2020	7	1		1	1	2	2	1	2	3		1	1	1	1		1	4	8	8
im Verlauf von 2020	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	7	17	11	12	18	18	21	22	17	18	22	19	20	42	43	48	89	86		104
Abkürzungen: A: Altersgruppe																				

Zur Ableitung der Prävalenz im abgeschlossenen Jahr 2020 werden im Folgenden nur die dafür relevanten Jahrgänge bzw. Meldejahre berücksichtigt, also Patienten, deren kalkuliertes Alter in 2020 im Bereich von 3 bis < 12 Jahren liegt (siehe farbliche Markierung in Tabelle 3-8).

Geburten aus dem Jahr 2009 werden dabei jeweils mit einberechnet, da ein am 01. Juni 2009 geborener Patient im Januar 2020 noch 11 Jahre alt ist. Geburten aus dem Jahr 2017 werden ebenfalls mit einberechnet, da ein am 01. Juni 2017 geborener Patient am 01. Juni 2020 3 Jahre alt wird. Insgesamt ergibt sich damit eine Summe von 167 Patienten, die im Laufe des Jahres 2020 in die Gruppe der Kinder (3 bis < 12 Jahre) fallen (Untergrenze). Darüber hinaus wurden in den Jahren 2009–2020 (Stand: 06. April 2021) insgesamt 104 Fälle mit unbekanntem Alter an das RKI gemeldet. Unter Berücksichtigung dieser Fälle ergibt sich eine Obergrenze von 271 Patienten mit HCV-Infektion, die im Jahr 2020 in die relevante Altersgruppe (3 bis < 12 Jahre) fallen. Um die aus den gemeldeten Fällen mit unbekanntem Alter resultierende Unsicherheit zu adressieren, wird ein Mittelwert von 219 jugendlichen Patienten mit einer Spanne von 167–271 angenommen. Rechnerisch ergibt sich daraus für das Jahr 2020 eine Prävalenz gemeldeter Fälle pädiatrischer HCV-Patienten von 0,003 % (Spanne: 0,002–0,004 %) (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Berechnete HCV-Prävalenz (2020) gemeldeter Fälle pädiatrischer HCV-Patienten (3 bis < 12 Jahre)

Kinder (3 bis < 12 Jahre) in Deutschland (Referenz)	
Anzahl [88]	6.840.000 ^a
Summe gemeldeter Fallzahlen an das RKI 2009–2020 [87]	219 (167–271) ^b
Berechnete HCV-Prävalenz gemeldeter Fälle	0,003 % (0,002–0,004 %)
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; RKI: Robert Koch-Institut	
a: Stichtag: 31. Dezember 2020, Variante 15 der Bevölkerungsvorausberechnung: Niedrige Geburtenhäufigkeit und geringer Anstieg der Lebenserwartung (G1-L1-W2)	
b: Abfragedatum: 06. April 2021	

Eine höhere Prävalenz als bei Erwachsenen ist bei Kindern nicht zu erwarten. Bestimmte Transmissionswege, die für die Population der Erwachsenen relevant sind, sind für Kinder weniger bedeutend. Durch die Einführung der Testung aller Blutprodukte auf HCV hat der Übertragungsweg über Blutprodukte in Deutschland nahezu keine Relevanz für Kinder [10]. Die Transmission des Virus auf Kinder erfolgt primär über die Mutter [89]. Die Meta-Analyse von Benova et al. [18] 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 3-6), 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 [90].

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. Ein Teil der Patienten kann eventuell auch bereits im Rahmen einer klinischen Studie oder mit einer der inzwischen für pädiatrische Patienten verfügbaren DAA-Behandlungen erfolgreich therapiert worden sein.

Bei Berechnung der Obergrenze der Prävalenz wurde davon ausgegangen, dass alle seit 2009 gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter Teil der pädiatrischen Patientenpopulation sind. Angesichts der im Vergleich zu Erwachsenen sehr geringen Zahlen unter den Erstdiagnosen bei Kindern [90] 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 219 pädiatrischen Patienten in 2020 mit einer Spanne von 167–271 Patienten ausgegangen.

Inzidenz der Hepatitis C

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 5.940 Fälle von Hepatitis C entsprechend Referenzdefinition an das RKI übermittelt, was einer bundesweiten Inzidenz von 7,1 gemeldeten Infektionen pro 100.000 Einwohnern entspricht. Damit war die Meldeinzidenz im Vergleich zum Vorjahr unverändert [5].

Insgesamt zeigt sich seit 2005 ein abnehmender Trend der absoluten Fallzahlen erstdiagnostizierter Hepatitis C, der sich seit 2009 verlangsamt. Nach einem Anstieg im Jahr 2014 fiel die Zahl der Erstdiagnosen nach Änderung der Falldefinition 2015 wieder auf das Niveau der 5 Vorjahre zurück und ging 2016 weiter zurück [90] (siehe auch Abbildung 2). Seit dem zweiten Halbjahr 2017, mit der Novellierung des IfSG, zeigte sich wieder ein Anstieg der Fallzahlen. Diese Zunahme ist auf eine Zunahme der RNA-positiven Fälle zurückzuführen. Eine verstärkte Testung und Fallfindung kann ein weiterer Grund für den Anstieg sein. Durch die Zulassung weiterer, teils pangenotypischer DAAs im Beobachtungszeitraum und die dadurch erneut vereinfachte Behandlung kann die Testmotivation gestiegen sein [13, 90]. Von 2018-2019 sind die Fallzahlen in etwa gleich geblieben [5].

In der männlichen Bevölkerung war die Meldeinzidenz der HCV-Infektion im Jahr 2019 mehr als doppelt so hoch wie in der weiblichen (9,9 bzw. 4,3/100.000 Einwohner). Männer im Alter von 30–49 Jahren machten mit 41 % einen erheblichen Anteil an der Gesamtzahl der übermittelten Infektionen aus. Bei Frauen lag der Häufigkeitsgipfel in der Altersgruppe der 30–39-Jährigen (Abbildung 1) [5].

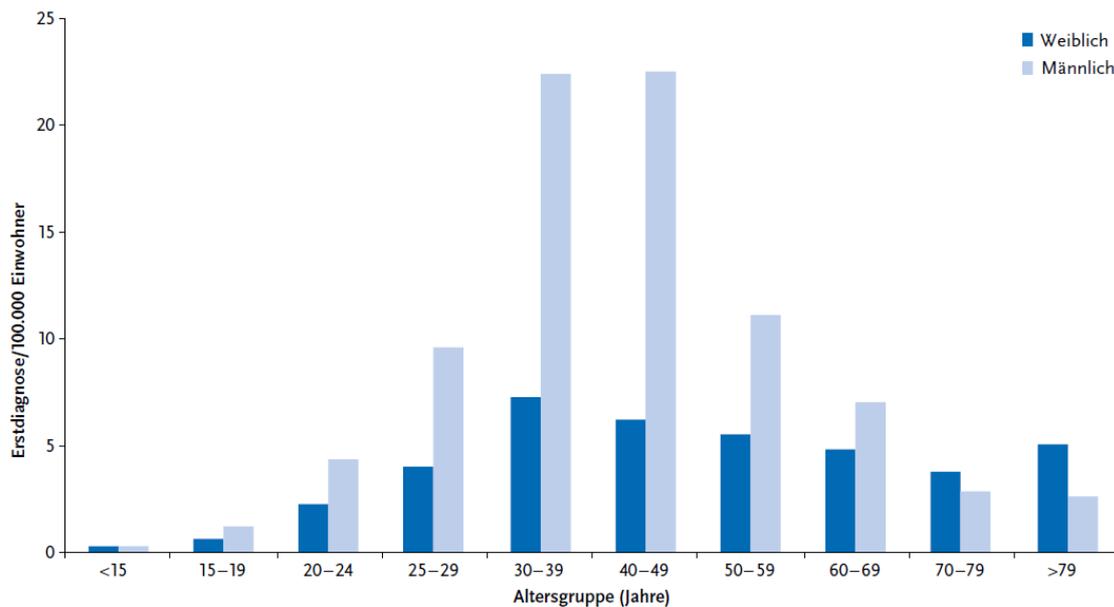


Abbildung 1: Übermittelte Hepatitis-C-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland, 2019 (Fälle mit Angabe, n = 5.888, Quelle: [5])

Datenlage bei Kindern und Jugendlichen

Die Meldeinzidenz im Kindesalter (Kinder < 15 Jahren) war 2019 mit 26 übermittelten Erstdiagnosen (0,2 pro 100.000 Einwohner) gering [5]. Entsprechend der Web-basierten Abfrage der Meldedaten gemäß IfSG beim RKI ([87], Abfragedatum: 06. April 2021) wurden für das Jahr 2019 insgesamt 24 Fälle von erstdiagnostizierter HCV-Infektion bei Kindern (3 bis < 12 Jahre) übermittelt, wovon 9 Fälle konkret den hier relevanten Altersgruppen zugeordnet waren. Für 15 Fälle war das Alter mit unbekannt angegeben. Je nach Altersgruppe entsprach dies einer bundesweiten Inzidenz von 0,13 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [91]. Für das abgeschlossene Jahr 2020 wurden 13 Fälle in den hier relevanten Altersgruppen von 3 bis < 12 Jahren an das RKI gemeldet (sowie 8 Fälle mit unbekanntem Alter; Stichtag der Abfrage: 06. April 2021) [87]. In Tabelle 3-10 ist die jeweilige Inzidenz der im vorliegenden Dossier relevanten Altersgruppen für das abgeschlossene Jahr 2020 angegeben.

Tabelle 3-10: Inzidenz der HCV-Infektion auf Basis der RKI-Fallmeldungen für pädiatrische Patienten (3 bis < 12 Jahre) im Jahr 2020

	Altersgruppe								
	A03	A04	A05	A06	A07	A08	A09	A10	A11
An das RKI gemeldete Fälle (2020) ^a	1	1	2	2	1	2	3	-	1
Inzidenz	0,12	0,13	0,26	0,27	0,13	0,28	0,4	-	0,13

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; RKI: Robert Koch-Institut
a: Abfragedatum: 06. April 2021

Die an das RKI übermittelten Erstdiagnosen seit 2001 für Kinder (3 bis < 12 Jahren) sowie für Erwachsene und für Jugendliche (12 bis < 18 Jahren) sind in Abbildung 2 dargestellt. Übermittelte Fälle mit unbekanntem Alter sind dabei separat aufgeführt, um diese nicht mehrfach (bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern) zu zählen.

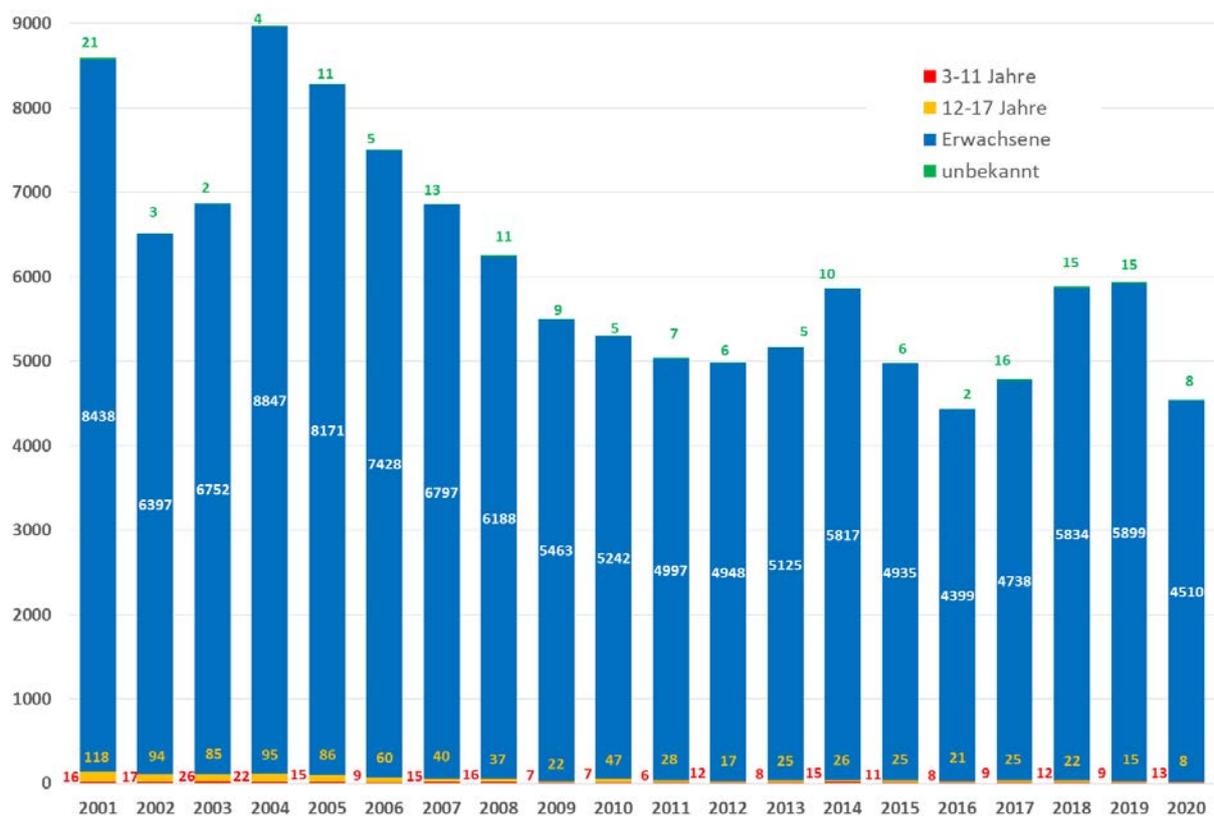


Abbildung 2: An das RKI übermittelte Erstdiagnosen für Kinder (3 bis < 12 Jahren) und Erwachsene und Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) oder mit unbekanntem Alter (Quelle: [87], Abfragedatum: 06. April 2021).

Insgesamt zeigt sich bei Kindern eine sehr geringe Inzidenz mit einem Maximum von 26 bzw. 22 gemeldeten Fällen in den Jahren 2003 und 2004. Seitdem liegen die gemeldeten Fallzahlen (ohne Fälle mit unbekanntem Alter) auf einem vergleichbaren Niveau zwischen 6 und 16 Patienten.

Für die folgenden Berechnungen wird die auf Basis der Fallmeldungen des abgeschlossenen Jahres 2020 ermittelte Inzidenz von 0,19 (Spanne: 0,12 – 0,4) 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 [92] 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. Die Studie wurde bundesweit an 40 deutschen Hepatitis C-Zentren durchgeführt [7].

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 [93].

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 [94]. Leichte Unterschiede in der Verteilung der Genotypen sind demnach im Laufe der Jahre zu erwarten. Analysen des DHC-R zeigen für den Zeitraum August 2017 – Juli 2018 (4. Analysezeitraum, n = 12.151) Veränderungen in der prozentualen Zusammensetzung der HCV-Genotypen im Vergleich zu vorherigen Beobachtungszeiträumen. Während Infektionen mit HCV-Genotyp 1 über den gesamten Beobachtungszeitraum von ca. 80 % auf 61 % abnahmen, stieg der Anteil des HCV-Genotyps 3 von 20 % auf 30 % an [95]. Übereinstimmend ist jedoch in den Publikationen von Hüppe et al. 2008, 2016 und 2019 [7, 8, 95], Kartashev et al. 2016 [9] sowie der Polaris Observatory Initiative [93] der Genotyp 1 der häufigste Genotyp, gefolgt von Genotyp 3. Die Genotypen 5 und 6 spielen in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland (Erwachsene)

	Hüppe et al. 2008 [8]	Mauss et al. 2012 [92]	Kartashev et al. 2016 [9] ^a	Hüppe et al. 2016 [7] ^a	Polaris Observatory 2017 [93]	Hüppe et al. 2019 [95]
GT1	61,7 %	62,5 %	68,5 %	73,8 %	1a: 25 %; 1b: 33,0 %; 1c: 0 %; 1 (andere): 4 %	60,9 %
GT2	6,9 %	6,4 %	4,0 %	3,5 %	6,4 %	4,6 %
GT3	28,0 %	27,4 %	20,6 %	18,3 %	27,4 %	30,1 %
GT4	3,2 %	3,3 %	6,5 %	4,2 %	3,3 %	4 %
GT5	0,1 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	(≤ 0,1 %)
GT6	0,1 %	0,2 %	0,3 %	0,3 %	0,2 %	(≤ 0,1 %)

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus
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 Kinder und Jugendliche 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) [92]. Jugendliche und pädiatrische Patienten waren in der Studie von Kartashev et al. [9] ebenfalls 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 [93] umfassen alle Altersgruppen ohne genauere Angaben. Daten zur Prävalenz einzelner HCV-Genotypen aus Erhebungen, die zumindest zum Teil auch Daten bei Kindern und Jugendlichen erhoben haben, sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland (inklusive Kinder und Jugendliche)

Populationsbezug	Untersuchungszeitraum	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, 15 im Alter von 1 bis 11 Jahren)	1994–1997	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT1: 80,5 % • HCV-GT2: 4,8 % • HCV-GT3: 13,4 % • HCV-GT4: 1,0 % • HCV-GT5: 0,25 % 	Ross et al. 2000 [12]

Populationsbezug	Untersuchungszeitraum	Prävalenz der HCV-GT	Referenz
1 bis > 60-jährige, stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten (n = 747)	2000–2001	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT1: 78 % • HCV-GT2: 3 % • HCV-GT3: 15,5 % • HCV-GT4: 3,6 % 	Schröter et al. 2002 [94]
2–17-jährige Kinder und Jugendliche (n = 62)	Keine Angabe	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT1: 75,8 % • HCV-GT2: 6,5 % • HCV-GT3: 14,5 % • HCV-GT4: 3,2 % 	Wirth et al. 2005 [96]
0 bis < 18-jährige Kinder und Jugendliche (n = 663) (Umfrage unter 38 Kinderärzten aus 15 europäischen Ländern zu Patientenprofilen)	2016	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT1: 57,3 % • HCV-GT2: 5,1 % • HCV-GT3: 19,2 % • HCV-GT4: 10,4 % 	Indolfi et al. [97]
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 Kindern. Keine der Publikationen enthält auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren begrenzte Daten, die Anzahl an pädiatrischen Patienten in den Erhebungen insgesamt und insbesondere der Patienten aus Zentren in Deutschland ist gering. Die in Tabelle 3-12 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 pädiatrische Patienten von einer Genotyp-Verteilung ausgegangen, die der Verteilung bei erwachsenen Patienten entspricht. Die Daten der prospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Registerstudie DHC-R (Deutsches Hepatitis C-Register) [95] werden dementsprechend für die folgenden Berechnungen herangezogen und auf die Population der pädiatrischen Patienten übertragen. Das DHC-R bildet die Epidemiologie und Versorgung von Patienten mit chronischer Hepatitis C in spezialisierten Praxen und Kliniken in Deutschland ab. Aufgrund der hohen Zentren- und Patientenzahl (mehr als 300 Zentren sind zur Dokumentation freigeschaltet; 2184 Patienten sind im definierten Zeitraum dokumentiert) und der Aktualität der herangezogenen Daten (Erhebung zwischen August 2017 und Juli 2018) stellt das DHC-R die derzeit bestverfügbare Evidenz zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland dar. Annahmen zur HCV-Genotyp-Verteilung bei Kindern sind daher wie folgt: Genotyp 1 60,9%, gefolgt von Genotyp 3 30,1%, Genotyp 2 4,6%, Genotyp 4 4% und Genotyp 5 und 6 jeweils $\leq 0,1\%$.

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

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 Kinder 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. In Deutschland wurden 2019 bei 1.345 (23 %) der an das RKI übermittelten HCV-Infektionen Angaben zum wahrscheinlichen Infektionsland übermittelt. Deutschland wurde 1.071-mal angegeben (80 % der Fälle mit Angabe zum Infektionsland). Die meisten Nennungen eines Landes außerhalb Deutschlands entfielen auf Kasachstan und die Russische Föderation (jeweils $n = 27$), sowie Georgien ($n = 26$), Ukraine ($n = 16$), Weißrussland ($n = 14$), Pakistan und Rumänien (jeweils $n = 13$) und Polen ($n = 12$). Seit der IfSG-Novellierung im Jahr 2017 werden zudem Angaben zu Geburtsland und Staatsangehörigkeit an das RKI übermittelt. Im Jahr 2019 wurden entsprechende Angaben in etwa der Hälfte der Fälle berichtet. Dabei entfielen auf Deutschland als Geburtsland 1.836 (60 %) und auf die deutsche Staatsangehörigkeit 1.947 (71 %) der Angaben. Zu den am häufigsten angegebenen Geburtsländern 2019 zählen die Russische Föderation (13,4 %), Kasachstan (9,3 %), Georgien (8,1 %) und Polen (7,2 %) [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, 29, 98] und gehen von Diagnoseraten von 38 % (Jahr 2004 [29]), 58 % (Jahr 2012 [98]) bzw. 57 % (Jahr 2013 [29]) 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 daher 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 war 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 forderten daher seit längerem die Aufnahme des ALT-Transaminasen-Screenings in Screeningprogramme wie den Check-up 35 [99]. Auf Basis des Beschlusses des G-BA über eine Neufassung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie vom 20. November 2020 zur Einführung eines Screenings auf Hepatitis C haben Versicherte ab 35 Jahren zukünftig einmalig den Anspruch, sich auf Hepatitis C als Bestandteil des Check-ups testen zu lassen [100, 101]. Infolge des vermehrten Testens ist es möglich, dass es vorerst zu einem Anstieg von Inzidenz/Prävalenz durch die Diagnostik zuvor unentdeckter Infektion kommt, bevor sich auf längere Sicht die Zahl der Diagnostizierten und der Neuinfektionen annähern. Auf die Erfassung der Prävalenz bei Kindern hat die Einführung des Screenings für Versicherte ab 35 Jahren voraussichtlich unmittelbar keine Auswirkungen. Da durch die Zunahme der Testung und anschließende Behandlung von Infizierten das Transmissionsrisiko aber auch für die Population der Kinder abnimmt, kann langfristig von einer Abnahme der Prävalenz ausgegangen werden.

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 3-13 angegebenen Substanzen, jeweils in Kombination mit anderen Substanzen, zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der hohen Heilungsraten der neueren DAA von über 90 % ist auch bei Kindern davon auszugehen, dass eine starke Reduktion der Prävalenz zu erwarten ist.

Tabelle 3-13: Ausgewählte DAA-Therapien für Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland (Stand: April 2021)

Substanz	Wirkmechanismus	Jahr der Zulassung	Referenz
Zulassung für erwachsene Patienten			
Sofosbuvir	NS5B-Polymeraseinhibitor	2014	[51]
Ledipasvir/Sofosbuvir	NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2014	[50]
Grazoprevir/Elbasvir	Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor	2016	[102]
Velpatasvir/Sofosbuvir	NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2016	[52]
Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir	Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2017	[103]
Glecaprevir/Pibrentasvir	NS3/4A-Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor	2017	[48]
Zulassung für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre)			
Ledipasvir/Sofosbuvir	NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2017	[50]
Sofosbuvir	NS5B-Polymeraseinhibitor	2017	[51]
Glecaprevir/Pibrentasvir	NS3/4A-Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor	2019	[48]
Zulassung für pädiatrische Patienten (3 bis < 12 Jahre)			
Ledipasvir/Sofosbuvir	NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2020	[50]
Sofosbuvir	NS5B-Polymeraseinhibitor	2020	[51]
Zulassung für pädiatrische Patienten (ab 3 Jahren, mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg)			
Glecaprevir/Pibrentasvir	NS3/4A-Proteaseinhibitor/NS5A-Inhibitor	2021	[48, 49]
Zulassung für pädiatrische Patienten (ab 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg)			
Sofosbuvir/Velpatasvir	NS5A-Inhibitor/ NS5B-Polymeraseinhibitor	2020	[52]
Abkürzungen: DAA: direkt antiviral wirksame Substanz; NS: Nichtstrukturprotein			

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 [104] 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 [104]. 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 [105]. Dadurch, sowie durch die inzwischen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für Kinder, die eine Heilung ermöglichen, könnte ein entsprechendes häufigeres Testen und damit ein Anstieg der Erstdiagnosen erfolgen. Die zukünftige Etablierung des Screenings auf Hepatitis C im Rahmen des Check-up 35 [100, 101] kann sich erhöhend auf die Neudiagnosen, insbesondere bei erwachsenen Patienten, auswirken. Auf die Zunahme der Inzidenz bei Kindern hat die Einführung des Screenings voraussichtlich nur geringe Auswirkung.

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 bis zum Stichtag der Abfrage (06. April 2021) gemeldeten Fälle ergeben sich die in Tabelle 3-14 dargestellten Patientenzahlen für die Jahre 2021–2026. 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 0,19/100.000 (0,12–0,4) ergeben sich für die nächsten Jahre die in Tabelle 3-15 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 3-14: Fortschreibung der Patientenzahlen 2021–2026

	Alter (Jahre)										Spanne (ohne & mit unbekannter Altersangabe)
	3–4	4–5	5–6	6–7	7–8	8–9	9– 10	10– 11	11– 12	unbe- kannt	
Im Verlauf von 2021	11	12	18	18	21	22	17	18	22	95	159–254
Im Verlauf von 2022	17	11	12	18	18	21	22	17	18	90	154–244
Im Verlauf von 2023	7	17	11	12	18	18	21	22	17	83	143–226
Im Verlauf von 2024	k. A. ^a	7	17	11	12	18	18	21	22	77	126–203
Im Verlauf von 2025	k. A. ^a	k. A. ^a	7	17	11	12	18	18	21	72	104–176
Im Verlauf von 2026	k. A. ^a	k. A. ^a	k. A. ^a	7	17	11	12	18	18	62	83-145
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe											
a: Für diese Altersgruppe ist noch keine Fortschreibung vorhandener Fallzahlen möglich.											

Tabelle 3-15: Geschätzte Zahl von Kindern (3 bis < 12 Jahre) mit HCV-Infektion in den Jahren 2021–2026

Jahr	Gesamtzahl Kinder (3 bis 11 Jahre) in Deutschland ^a	Geschätzte Anzahl von HCV-Neuerkrankungen ^b	Kinder (3 bis 11 Jahre) mit HCV-Infektion in Deutschland ^c
2021	6.936.000	13 (8–28)	167–282
2022	7.015.000	13 (8–28)	162–272
2023	7.103.000	13 (9–28)	152–254
2024	7.165.000	14 (9–29)	135–232
2025	7.212.000	14 (9–29)	113–205
2026	7.220.000	14 (9–29)	92–174

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus
a: Variante 15 der Bevölkerungsvorausberechnung: Niedrige Geburtenhäufigkeit und geringer Anstieg der Lebenserwartung (G1-L1-W2)
b: Bei einer angenommenen konstanten Inzidenz von 0,19/100.000 (0,12–0,4)
c: Summe vorausberechneter Patienten aus Tabelle 3-14, Angabe von Minimum und Maximum

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-16: 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 Patienten ab einem Alter von 3 Jahren	219 (167 – 271)	192 (146 – 238) ^a
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir</p> <p>a: Diese Zahlen (Anzahl der Patienten inklusive Angabe der Unsicherheit) beziehen sich auf diagnostizierte, pädiatrische Patienten (3 bis < 12 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT1-6 (anti-HCV-Antikörper- und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhalten sowohl therapienaive als auch peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose. Die Zulassung umfasst nur Kinder mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg. Da das Körpergewicht bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt wurde, kann es zu einer Überschätzung kommen.</p> <p>Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Um eine Näherung an die im Jahr 2020 tatsächlich zu behandelnden pädiatrischen HCV-Patienten zu erhalten, werden als Basis zur Berechnung im Folgenden die an das RKI gemeldeten Fälle HCV-infizierter Kinder verwendet. Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht, die inzwischen weitgehend vollständig umgesetzt wird, erscheint dieses Vorgehen akkurat und liefert mit konkreten Zahlen für die Population der Kinder die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet. Des Weiteren kommen nur diagnostizierte Patienten auch für eine Therapie infrage.

Die Angaben zur Gesamtbevölkerung sowie zur Anzahl der Kinder in Deutschland in Tabelle 3-17 dienen zur informativen Darstellung. Da die geschätzte Summe der pädiatrischen Patienten im abgeschlossenen Jahr 2020 dargestellt wird, basieren die Angaben zur Gesamtbevölkerung auf der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2020. Dabei wird von einer Gesamtbevölkerung von 83,3 Millionen Menschen in Deutschland ausgegangen, davon sind 6,8 Millionen Kinder (Tabelle 3-17) zwischen 3 und 11 Jahren alt (Stichtag: 31. Dezember 2020).

Tabelle 3-17: Anzahl diagnostizierter pädiatrischer HCV-Patienten im Jahr 2020

	Mittelwert/Schätzwert	Minimum	Maximum
Gesamtbevölkerung ^a	83.347.000	-	-
Kinder 3 bis < 12 Jahren ^a	6.840.000	-	-
An das RKI gemeldete Erstdiagnosen (2001-2020) mit Alter zwischen 3 und < 12 Jahren im Jahr 2020	219	167	271
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; RKI: Robert Koch-Institut Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden. a: Stichtag: 31. Dezember 2020, Variante 15 der Bevölkerungsvorausberechnung: Niedrige Geburtenhäufigkeit und geringer Anstieg der Lebenserwartung (G1-L1-W2)			

Berechnung der Zielpopulation

Zur Berechnung des Anteils an Patienten in der GKV wird von einer Gesamtbevölkerung von 83.347.000 Menschen in Deutschland im Jahr 2020 ausgegangen [88]. Die Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2020 betrug nach Angaben des BMG 73.053.000 Menschen (Stand: April 2021) [106], dies entspricht einem Anteil von 87,65 % bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Übertragen auf die in Tabelle 3-17 angegebene Anzahl der im Jahr 2020 diagnostizierten Kinder mit HCV-Infektion ergibt sich die GKV-Zielpopulation. Die Zielpopulation von G/P umfasst für das Jahr 2020 219 (167 – 271) Patienten insgesamt sowie 192 (146 – 238) Patienten in der GKV.

Aufgrund des Mangels an geeigneten Daten zur Verteilung nach Genotypen bei Kindern wird für die folgende Berechnung der für das Dossier relevanten Populationen die Evidenz aus der Registerstudie DHC-R bei Erwachsenen auf Kinder übertragen. Der Vorbehandlungsstatus, sowie die Anteile an Patienten mit Zirrhose oder nach Leber- oder Nierentransplantation 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 Genotypverteilung des 4. Analysezeitraum des DHC-R [95] von erwachsenen Patienten übertragen. Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, stellen diese Daten aufgrund der hohen Zentren- und Patientenzahl die derzeit bestverfügbare Evidenz zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland dar. Werden die entsprechenden Anteile der Genotypen auf die oben beschriebene Anzahl an diagnostizierten Patienten (3 bis < 12 Jahren) mit chronischer HCV-Infektion umgelegt, ergeben sich die in Tabelle 3-18 dargestellten Patientenzahlen. Die Berechnungen erfolgen auf Basis der Fallzahlen des abgeschlossenen Jahres 2020, da zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch keine finalen Zahlen für das Jahr 2021 zur Verfügung stehen.

Tabelle 3-18: Verteilung der GT in der GKV-Zielpopulation

	Anteil GT [7]	Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation		
		Mittelwert	Minimum	Maximum
Summe pädiatrische HCV-Patienten in 2020	-	219	167	271
Zielpopulation: Pädiatrische HCV-Patienten in der GKV (87,65 %)	-	192	146	238
davon GT1-Infektion	60,9 %	117	89	145
davon GT2-Infektion	4,6 %	9	7	11
davon GT3-Infektion	30,1 %	58	44	72
davon GT4-Infektion	4,0 %	8	6	10
davon GT5-Infektion	0,1 %	0	0	0
davon GT6-Infektion	0,1 %	0	0	0

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp
Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.

Zusammenfassung

Die für das vorliegende Dossier relevante Patientenpopulation ist in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Anteile der Patienten der Zielpopulation nach relevanten Patientengruppen

Patientengruppe	Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation		
	Mittelwert ¹	Minimum	Maximum
GT1, 4, 5 oder 6 (65,1%)	125	95	155
GT2 oder 3 (34,7%)	67	51	83
Summe	192	146	238

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp
¹Addition der Mittelwerte der Anzahl der einzelnen Genotypen aus Tabelle 3-18.
Patientenzahlen werden in den Tabellen als ganze Zahlen dargestellt. Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.

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 pädiatrische 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 Kinder 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. Kinder mit dekompensierter Zirrhose kommen generell nicht für eine

Therapie mit G/P infrage, werden aufgrund der geringen Prävalenz von Dekompensation bei pädiatrischen Patienten aber nicht in der Berechnung berücksichtigt. Seit Erstdiagnose verstorbene Kinder 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 2020 Teil der pädiatrischen Patientenpopulation sind. Angesichts der im Vergleich zu Erwachsenen geringen Zahlen pädiatrischer Patienten unter den Erstdiagnosen [19, 90] ist auch hier eine Überschätzung (in unbekanntem Ausmaß) sehr wahrscheinlich. Generell sind durch die Zulassung nur Kinder mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg umfasst. Da das Körpergewicht bei der Berechnung der Patientenzahlen auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten nicht berücksichtigt werden konnte, kann es auch hier zu einer Überschätzung kommen.

In vorangegangenen Dossiers zur Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet (Kinder zwischen 3 und ≤ 12 Jahren) wurde von einer Anzahl an pädiatrischen Patienten in der Zielpopulation in der GKV von 104 - 169 mit Genotyp-1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion [107] bzw. 30-50 mit Genotyp-2- oder 3-Infektion [108] ausgegangen. (Insgesamt ergäbe sich damit eine Gesamtpopulation in der GKV von 134 - 219 diagnostizierten, pädiatrischen Patienten zwischen 3 und ≤ 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion.)

Der G-BA folgte diesen Annahmen in seinen Beschlüssen [85, 86]. Unsicherheiten bestanden hinsichtlich den zugrundeliegenden Anteilswerten je Genotyp aufgrund eingeschränkter Aktualität der Erhebungen, in der Übertragbarkeit der verwendeten Daten auf die in Deutschland vorliegende Situation, sowie für Genotyp 5 und 6 in der Übertragbarkeit der Anteilswerte von Erwachsenen auf die Altersgruppe.

Die im vorliegenden Nutzendossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen liegt in der Spanne der Zielpopulationen vorangegangener Nutzenbewertungen, deren Größenordnungen vom G-BA als plausibel eingeschätzt wurden [85, 86]. Da die vorliegende Herleitung auf aktuellsten Meldedaten des RKI basiert, ist davon auszugehen, dass die Berechnung 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 3-20 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 3-20: 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.	192 (146 – 238) ^a
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir</p> <p>a: Diese Zahlen beziehen sich auf diagnostizierte, pädiatrische Patienten (3 bis < 12 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT1-6 (anti-HCV-Antikörper- und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhalten sowohl therapie-naive als auch peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose. Die Zulassung umfasst nur Kinder mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg. Da das Körpergewicht bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt wurde, kann es zu einer Überschätzung kommen.</p> <p>Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

Die Bestimmung bzw. Abschätzung der epidemiologischen Daten der HCV-Infektion bei Kindern in Deutschland basieren auf Abfragen der SurvStat@RKI 2.0-Anwendung zu Fallmeldungen an das RKI seit 2001 (Abfragezeitpunkt: 06. April 2021, Meldeweg: über Gesundheitsamt und Landesstelle, Referenzdefinition: Ja, Meldepflicht: gemäß IfSG, Krankheit: Hepatitis C, Erreger: HCV, Datenstand zur Anzeige: jüngst publizierter).

Angaben zur Verteilung des Genotyps wurden aus der Registerstudie DHC-R (4. Analysezeitraum) von Erwachsenen auf Kinder übertragen.

Die gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation kann dem beigelegten PDF entnommen werden [109].

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: 23.04.2021]
- [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 30/31. Virushepatitis B und D sowie Virushepatitis C im Jahr 2019. 2020. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/30-31_20.pdf;jsessionid=0AFF2DB4AE27BA639E67E0F4FBD0567D.internet112?blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [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: 23.04.2021]
- [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, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol.* 2020;58(11):1110-31. Epub 2020/11/17. 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] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin. Hepatitis-C-Melddaten nach IfSG, 2016 – 2018: Auswirkungen der Änderungen von Falldefinition und Meldepflicht. 2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/30_19.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [14] 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: 23.04.2021]
- [15] 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.
- [16] 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.

- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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: 23.04.2021]
- [20] 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.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020. Epub 2020/09/22.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Rockey DC, Friedman SL. Chapter 6 - Hepatic Fibrosis and Cirrhosis. 2006. S. 87-109.
- [25] Goodman ZD, Makhlof 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2016;19(2):83-95. Epub 2016/07/21.
- [34] 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.
- [35] Poynard T, Ratzu 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.
- [36] AASLD-IDS. HCV Guidance: Recommendation for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2020. Verfügbar unter: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDS_HCVGuidance_August_27_2020.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Poynard T, Ratzu 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Tillmann H, McHutchison J. Zakim und Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 2006. S. 563-98.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret[®] 100 mg/40 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
- [49] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret[®] 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2021.
- [50] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Harvoni[®] Filmtabletten. Stand: Juli 2020.
- [51] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Sovaldi[®] Filmtabletten. Stand: Juni 2020.
- [52] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Epclusa[®] Filmtabletten. Stand: März 2021.

- [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] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REBETOL® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2020.
- [55] 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.
- [56] Petersen T, Townsend K, Gordon LA, Sidharthan S, Silk R, Nelson A, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatology.* 2016;62(2):310-9. Epub 2015/11/28.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. 2018. Verfügbar unter: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2018-Hep-C-GL.pdf>. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [61] 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.
- [62] Berg T, Naumann U, Stoehr A, Sick C, John C, Teuber G, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C-Registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(8):1052-9. Epub 2019/03/16.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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: 23.04.2021]

- [68] Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(4):374-92.
- [69] Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen*. 1999;61 (Sonderheft 2):110-4.
- [70] 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: 23.04.2021]
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. 1998;101(3 Pt 1):481-5. Epub 1998/03/14.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 988. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975->

- [3862/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-562.pdf](#). [Zugriff am: 23.04.2021]
- [83] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 987. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [84] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1016 Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4055/2020-10-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir_D-575.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [85] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.04.2021]
- [86] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [87] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2001-2020. 2021. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>. [Zugriff am: 06.04.2021]
- [88] Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Tabelle 12421-0002. 2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/>. [Zugriff am: 06.04.2021]
- [89] Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(6):477-87. Epub 2019/04/16.
- [90] Robert Koch Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Datenstand: 1. März 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [91] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2001-2020 bei Kindern: Inzidenz. 2021. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>. [Zugriff am: 06.04.2021]
- [92] 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.
- [93] 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.

- [94] 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.
- [95] Hüppe D, Serfert Y, Buggisch P, Mauss S, Boker KHW, Muller T, et al. [4 years of direct-acting antivirals (DAAs) in the German Hepatitis C-Registry (DHC-R)]. *Z Gastroenterol.* 2019;57(1):27-36. Epub 2019/01/15. Deutsches Hepatitis C-Register (DHC-R) - eine Zwischenbilanz 4 Jahre nach Zulassung direkt antiviraler Substanzen (DAAs).
- [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] Indolfi G, Bailey H, Serranti D, Giaquinto C, Thorne C, Group PES. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J Viral Hepat.* 2019;26(8):961-8. Epub 2019/04/14.
- [98] 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.
- [99] Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Gemeinsame Stellungnahme der DGVS, der Deutschen Leberhilfe, der Deutschen Leberstiftung und eines Facharztes für Allgemeinmedizin zur Aufnahme des ALT-Wertes in den Check-up 35 plus im Rahmen des Präventionsförderungsgesetz. *Z Gastroenterol.* 2013;51(3):301-5.
- [100] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (GU-RL): Einführung eines Screenings auf Hepatitis-B- und auf Hepatitis-C-Virusinfektion. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7078/2020-11-20_GU-RL_Screening-Hepatitis-B-und-C_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [101] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie: Einführung eines Screenings auf Hepatitis-B- und auf Hepatitis-C-Virusinfektion. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4566/2020-11-20_GU-RL_Screening-Hepatitis-B-und-C.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [102] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.
- [103] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2020.
- [104] 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.
- [105] 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: 23.04.2021]
- [106] Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand März 2021. Verfügbar unter:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf. [Zugriff am: 06.04.2021]
- [107] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Modul 3 A. Chronische Hepatitis C bei Kindern zwischen 3 und <12 Jahren. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3878/2020-07-22_Modul3A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [108] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir (Sovaldi®). Modul 3A. Chronische Hepatitis C bei Kindern zwischen 3 und <12 Jahren. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3860/2020-07-22_Modul3A_Sofosbuvir.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [109] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und Kosten für das zu bewertende Arzneimittel. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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) [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 festgelegte ZVT (siehe Abschnitt 3.1.2) für die jeweilige Patientenpopulation (siehe Tabelle 3-2).

Es wird zwischen therapienaiven Patienten und vorbehandelten Patienten in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus unterschieden. Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV.

Tabelle 3-21: 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)
G/P 8 Wochen	Therapienaive Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1–6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte ^a Kinder (3 bis < 12 Jahre) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4–6-Infektion ohne Zirrhose	8 Wochen	1 Zyklus	56 Tage
G/P 12 Wochen	Vorbehandelte Kinder ^a ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT1, 2, 4–6 ^b)	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte Kinder ^a ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^c)	16 Wochen	1 Zyklus	112 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LDV/SOF 8 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^d	8 Wochen	1 Zyklus	56 Tage
LDV/SOF 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ^e lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose ^f	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
LDV/SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage

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

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)
	Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus			
LDV/SOF 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose ^h , lebertransplantierte Patienten mit Zirrhose ^h Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus ^h	24 Wochen	1 Zyklus	168 Tage
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT2-Infektion ⁱ	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
SOF+RBV 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT3-Infektion	24 Wochen	1 Zyklus	168 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p> <p>a: Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV.</p> <p>b: In leber- oder nierentransplantierten, therapienaiven oder vorbehandelten GT1, 2, 4–6-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine Therapiedauer von 12 Wochen ist für therapienaive GT3-Patienten empfohlen.</p> <p>c: In leber- oder nierentransplantierten, vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: 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.</p> <p>e: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>f: 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.</p> <p>g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts.</p> <p>h: 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.</p> <p>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</p>				

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

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)
Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-21 entsprechen den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen [1-3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-21). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Behandlungsmodus von G/P

G/P (50 mg/20 mg) wird gemäß Fachinformation in Form von Granulat, verpackt in Beutel, einmal täglich zu einer Mahlzeit verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach dem Gewicht der Kinder. Dementsprechend ist die Anzahl der Beutel von der entsprechenden Dosierung abhängig (Tabelle 3-22) [1].

Tabelle 3-22: Pädiatrische Dosierung mit G/P

Gewicht	Dosierung (G/P)
≥ 12 – < 20 kg	150 mg/60 mg (3 Beutel)
≥ 20 – < 30 kg	200 mg/80 mg (4 Beutel)
≥ 30 – < 45 kg	250 mg/100 mg (5 Beutel)
Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir	

Kinder, die 45 kg oder mehr wiegen, sollten die Tablettenformulierung verwenden. Da die Formulierungen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil aufweisen, sind die Tabletten und das überzogene Granulat nicht austauschbar. Daher ist ein vollständiger Behandlungszyklus mit derselben Formulierung erforderlich.

Die Dauer der Behandlung der pädiatrischen Patienten mit G/P entspricht der Behandlungsdauer von erwachsenen Patienten und 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, unabhängig vom Zirrhosestatus, über 8 Wochen. Vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 4–6 ohne Zirrhose werden über 8 Wochen behandelt, Patienten mit kompensierter Zirrhose und den genannten Genotypen über 12 Wochen. In vorbehandelten Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose erfolgt die Therapie über 16 Wochen [1].

In leber- oder nierentransplantierten Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Für vorbehandelte, leber- oder nierentransplantierte Patienten mit HCV-Genotyp 3 sollte eine 16-wöchige Behandlung in Betracht gezogen werden [1].

Behandlungsmodus von LDV/SOF±RBV

LDV/SOF (33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg Granulat-Beutel oder 45 mg/200 mg und 90 mg/400 mg Tabletten) wird gemäß Fachinformation einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit allein oder in Kombination mit RBV (2 mal täglich) verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach dem Gewicht der Kinder. Dementsprechend ist die Anzahl der Granulat-Beutel bzw. Tabletten von der entsprechenden Dosierung abhängig (Tabelle 3-23). LDV/SOF kann auch als 45 mg/200 mg oder 90 mg/400 mg Tabletten verabreicht werden, sollte die Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, gegeben sein [2, 4].

Tabelle 3-23: Dosierung von LDV/SOF für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren

Gewicht	Dosierung (LDV/SOF)
< 17 kg	33,75 mg/150 mg (1 Granulat-Beutel)
17 – < 35 kg	45 mg/200 mg (1 Granulat-Beutel oder 1 Tablette)
≥ 35	90 mg/400 mg (2 Granulat-Beutel oder 1 Tablette)
Abkürzungen: LDV: Ledipasvir, SOF: Sofosbuvir	

Die Aufteilung der Patientenpopulation erfolgt entsprechend festgelegter ZVT nach Genotyp. Dementsprechend werden die Kosten der LDV/SOF-Therapie nur für Genotyp 1, 4–6-Patienten dargestellt. Weitere gemäß LDV/SOF-Fachinformation zugelassene Therapieoptionen in weiteren Patientenpopulationen werden im Folgenden nicht dargestellt.

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. In Kombination mit

RBV (2 mal täglich) ist LDV/SOF für 12 Wochen für Patienten mit kompensierter Zirrhose ebenfalls zugelassen [2, 4].

Behandlungsmodus von SOF+RBV

SOF (150 mg und 200 mg Granulat-Beutel oder 200 mg und 400 mg Tabletten) wird gemäß Fachinformation einmal täglich zu einer Mahlzeit in Kombination RBV (2 mal täglich) verabreicht. Die Dosierung richtet sich nach dem Gewicht der Kinder. Dementsprechend ist die Anzahl der Granulat-Beutel und Tabletten von der entsprechenden Dosierung abhängig. SOF kann auch als 200 mg und 400 mg Tablette verabreicht werden, insofern die Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, gewährleistet ist [3, 5] (Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Dosierung von SOF für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren

Gewicht	Dosierung (SOF+RBV)
< 17 kg	150 mg (1 Granulat-Beutel)
17 – < 35 kg	200 mg (1 Granulat-Beutel oder 1 Tablette)
≥ 35	400 mg (2 Granulat-Beutel oder 1 Tablette)
Abkürzungen: RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir	

Die Aufteilung der Patientenpopulation erfolgt, entsprechend festgelegter ZVT, nach Genotyp. Dementsprechend werden die Kosten der SOF+RBV-Therapie nur für Genotyp-2- und 3-Patienten 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, 5].

Tabelle 3-25: 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)
G/P 8 Wochen	Therapienaive Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose	1 x täglich 8 Wochen	56 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
G/P 12 Wochen	Vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT1, 2, 4–6 ^b)	1 x täglich 12 Wochen	84 Tage
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^c)	1 x täglich 16 Wochen	112 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
LDV/SOF 8 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^d	1 x täglich 8 Wochen	56 Tage
LDV/SOF 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ^e Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose ^f	1 x täglich 12 Wochen	84 Tage
LDV/SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	1 x täglich (LDV/SOF) 2 x täglich (RBV) 12 Wochen	84 Tage
LDV/SOF 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose ^h , Lebertransplantierte Patienten mit Zirrhose ^h , Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus ^h	1 x täglich 24 Wochen	168 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT2-Infektion ⁱ	1 x täglich (SOF) 2 x täglich (RBV) 12 Wochen	84 Tage
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren 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.

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

a: Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV.

b: In leber- oder nierentransplantierten, therapienaiven oder vorbehandelten GT1, 2, 4–6-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine Therapiedauer von 12 Wochen ist für therapienaive GT3-Patienten empfohlen.

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

d: 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.

e: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

f: 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.

g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts.

h: 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.

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, 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 3-26 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
G/P 8 Wochen	Therapienaive Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose	56 Tage	G/P: 150 mg – 250 mg/60 mg – 100 mg = 3 –5 Beutel	G/P: 8.400 mg – 14.000 mg/3.360 mg –5.600 mg = 168 –280 Beutel
	≥ 12 – < 20 kg		G/P: 150 mg/60 mg (3 x 50 mg/20 mg, 3 Beutel)	G/P 8.400 mg/3.360 mg = 168 Beutel
	≥ 20 – < 30 kg		G/P: 200 mg/80 mg (4 x 50 mg/20 mg, 4 Beutel)	G/P 11.200 mg/4.480 mg = 224 Beutel
	≥ 30 – < 45 kg		G/P: 250 mg/100 mg (5 x 50 mg/20 mg, 5 Beutel)	G/P 14.000 mg/5.600 mg = 280 Beutel
G/P 12 Wochen	Vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-	84 Tage	G/P: 150 mg – 250 mg/60 mg – 100 mg	G/P: 12.600 mg – 21.000 mg/5.040 mg – 8.400 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT1, 2, 4–6 ^b)		= 3 –5 Beutel	= 252 –420 Beutel
	≥ 12 – < 20 kg		G/P: 150 mg/60 mg (3 x 50 mg/20 mg, 3 Beutel)	G/P 12.600 mg/5.040 mg = 252 Beutel
	≥ 20 – < 30 kg		G/P: 200 mg/80 mg (4 x 50 mg/20 mg, 4 Beutel)	G/P 16.800 mg/6.720 mg = 336 Beutel
	≥ 30 – < 45 kg		G/P: 250 mg/100 mg (5 x 50 mg/20 mg, 5 Beutel)	G/P 21.000 mg/8.400 mg = 420 Beutel
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^c)	112 Tage	G/P: 150 mg – 250 mg/60 mg – 100 mg, = 3 –5 Beutel	G/P: 16.800 mg – 28.000 mg/6.720 mg –11.200 mg = 336 –560 Beutel
	≥ 12 – < 20 kg		G/P: 150 mg/60 mg, (3 x 50 mg/20 mg 3 Beutel)	G/P 16.800 mg/6.720 mg = 336 Beutel
	≥ 20 – < 30 kg		G/P:	G/P 22.400 mg/8.960 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			200 mg/80 mg (4 x 50 mg/20 mg, 4 Beutel)	= 448 Beutel
	≥ 30 – < 45 kg		G/P: 250 mg/ 100 mg (5 x 50 mg/20 mg 5 Beutel)	G/P 28.000 mg/ 11.200 mg = 560 Beutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LDV/SOF 8 Wochen	Kinder ab 3 Jahren von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^d	56 Tage	LDV/SOF: 33,75 mg – 90 mg/ 150 mg – 400 mg = 1 – 2 Granulat-Beutel	LDV/SOF: 1.890 mg – 5.040 mg/8.400 mg – 22.400 mg = 56 – 112 Granulat-Beutel
	< 17 kg		LDV/SOF: 33,75 mg/ 150 mg (1 x 33,75 mg/150 mg 1 Granulat-Beutel)	LDV/SOF: 1.890 mg/8.400 mg = 56 Granulat-Beutel
	17 – < 35 kg		LDV/SOF: 45/ mg/ 200 mg (1 x 45 mg/200 mg 1 Granulat-Beutel)	LDV/SOF: 2.520 mg/11.200 mg = 56 Granulat-Beutel
	≥ 35 kg		LDV/SOF: 90 mg/	LDV/SOF: 5.040 mg/22.400 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			400 mg (2 x 45 mg/200 mg 2 Granulat- Beutel)	= 112 Granulat- Beutel
LDV/SOF 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ^e Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose, ^f	84 Tage	LDV/SOF: 33,75 mg – 90 mg/ 150 mg – 400 mg = 1 – 2 Granulat- -Beutel	LDV/SOF: 2.835 mg – 7.560 mg/12.600 mg – 33.600 mg = 84 – 168 Granulat- Beutel
	< 17 kg		LDV/SOF: 33,75 mg/ 150 mg (1 x 33,75 mg/150 m g 1 Granulat- Beutel)	LDV/SOF: 2.835 mg/12.600 mg = 84 Granulat-Beutel
	17 – < 35 kg		LDV/SOF: 45 mg/ 200 mg (1 x 45 mg/200 mg 1 Granulat- Beutel)	LDV/SOF: 3.780 mg/16.800 mg = 84 Granulat-Beutel
	≥ 35 kg		LDV/SOF: 90 mg/ 400 mg (2 x 45 mg/200 mg 2 Granulat- Beutel)	LDV/SOF: 7.560 mg/33.600 mg = 168 Granulat- Beutel
LDV/SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit	84 Tage	LDV/SOF:	LDV/SOF:

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	kompensierter Zirrhose Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus		33,75 mg – 90 mg/ 150 mg – 400 mg 1 – 2 Granulat- Beutel	2.835 mg – 7.560 mg/12.600 mg – 33.600 mg = 84 – 168 Granulat- Beutel
	< 17 kg		LDV/SOF: 33,75 mg/ 150 mg (1 x 33,75 mg/150 m g 1 Granulat- Beutel) RBV: 240 mg (3 ml morgens und abends = 6 ml)	LDV/SOF: 2.835 mg/12.600 mg = 84 Granulat-Beutel RBV: 20.160 mg (504 ml)
	17 – < 35 kg		LDV/SOF: 45 mg/ 200 mg (1 x 45 mg/200 mg Granulat-Beutel) RBV: 240 mg (3 ml morgens und abends = 6 ml) <i>Maximale Dosierung:</i> 520 mg	LDV/SOF: 3.780 mg/16.800 mg = 84 Granulat-Beutel RBV: 20.160 mg – 43.680 mg (504 ml – 1.092 ml)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			(7 ml morgens und 6 ml abends = 13 ml)	
	≥ 35 kg		LDV/SOF: 90 mg/ 400 mg (2 x 45 mg/200 mg Granulat-Beutel) RBV: 520 mg (7 ml morgens und 6 ml abends = 13 ml) <i>Maximale Dosierung:</i> 640 mg (8 ml morgens und abends = 16 ml)	LDV/SOF: 7.560 mg/33.600 mg = 168 Granulat- Beutel RBV: 43.680 mg – 53.760 mg (1.920 ml – 1.344 ml)
LDV/SOF 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4– 6-Infektion mit kompensierter Zirrhose ^h , Lebertransplantierte Patienten mit Zirrhose ^h Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus ^h	168 Tage	LDV/SOF: 33,75 mg – 90 mg/ 150 mg – 400 mg = 1 – 2 Granulat- Beutel	LDV/SOF: 5.670 mg – 15.120 mg/ 25.200 mg – 67.200 mg = 168 – 336 Granulat- Beutel
	< 17 kg		LDV/SOF: 33,75 mg/ 150 mg (1 x 33,75 mg/ 150 mg, 1 Granulat- Beutel)	LDV/SOF: 5.670 mg/25.200 mg = 168 Granulat- Beutel

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	17 – < 35 kg		LDV/SOF: 45/ mg/ 200 mg (1 x 45 mg/200 mg, 1 Granulat- Beutel)	LDV/SOF: 7.560 mg/33.600 mg = 168 Granulat- Beutel
	≥ 35 kg		LDV/SOF: 90 mg/ 400 mg (2 x 45 mg/200 mg, 2 Granulat- Beutel)	LDV/SOF: 15.120 mg/ 67.200 mg = 336 Granulat- Beutel
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT2-Infektion ⁱ	84 Tage	SOF: 150 mg – 400 mg = 1 – 2 Granulat- Beutel RBV: 240 mg – 640 mg	SOF: 12.600 mg – 33.600 mg = 84 – 168 Granulat- Beutel RBV: 20.160 mg – 53.760 mg
	16,2 kg < 17 kg		SOF: 150 mg (1 x 150 mg 1 Granulat- Beutel) RBV: 240 mg (3 ml morgens und abends = 6 ml)	SOF: 12.600 mg = 84 Granulat-Beutel RBV: 20.160 mg (504 ml)
	17 – < 35 kg		SOF: 200 mg (1 x 200 mg 1 Granulat- Beutel)	SOF: 16.800 mg = 84 Granulat-Beutel RBV: 20.160 mg – 43.680 mg (504 ml – 1.092 ml)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			RBV: <i>Minimale Dosierung:</i> 240 mg (3 ml morgens und abends = 6 ml) <i>Maximale Dosierung:</i> 520 mg (7 ml morgens und 6 ml abends = 13 ml)	
	≥ 35 kg		SOF: 400 mg (2 x 200 mg 2 Granulat-Beutel) RBV: <i>Minimale Dosierung:</i> 520 mg (7 ml morgens und 6 ml abends = 13 ml) <i>Maximale Dosierung:</i> 640 mg (8 ml morgens und abends = 16 ml)	SOF: 33.600 mg = 168 Granulat-Beutel RBV: 43.680 mg – 53.760 mg (1.920 ml – 1.344 ml)
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT3-Infektion	168 Tage	SOF: 150 mg – 400 mg = 1 – 2 Granulat-Beutel	SOF: 25.200 mg – 67.200 mg = 168 – 336 Granulat-Beutel RBV:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			RBV: 240 mg – 640 mg	40.320 mg – 107.520 mg
	16,2 kg < 17 kg		SOF: 150 mg (1 x 150 mg 1 Granulat-Beutel) RBV: 240 mg (3 ml morgens und abends = 6 ml)	SOF: 25.200 mg = 168 Granulat-Beutel RBV: 40.320 mg (1.008 ml)
	17 – < 35 kg		SOF: 200 mg (1 x 200 mg 1 Granulat-Beutel) RBV: <i>Minimale Dosierung:</i> 240 mg (3 ml morgens und abends = 6 ml) <i>Maximale Dosierung:</i> 520 mg (7 ml morgens und 6 ml abends = 13 ml)	SOF: 33.600 mg = 168 Granulat-Beutel RBV: 40.320 mg – 87.360 mg (1.008 ml – 2.184 ml)
	≥ 35 kg		SOF: 400 mg (2 x 200 mg 2 Granulat-Beutel) RBV:	SOF: 67.200 mg = 336 Granulat-Beutel RBV: 87.360 mg – 107.520 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<i>Minimale Dosierung:</i> 520 mg (7 ml morgens und 6 ml abends = 13 ml) <i>Maximale Dosierung:</i> 640 mg (8 ml morgens und abends = 16 ml)	(2.184 ml – 2.688 ml)
<p>Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p> <p>a: Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV.</p> <p>b: In leber- oder nierentransplantierten, therapienaiven oder vorbehandelten GT1, 2, 4–6-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine Therapiedauer von 12 Wochen ist für therapienaive GT3-Patienten empfohlen.</p> <p>c: In leber- oder nierentransplantierten, vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: 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.</p> <p>e: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>f: 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.</p> <p>g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts. Es wird eine Spanne der minimalen und maximalen Dosierung angegeben. Nähere Erklärungen befinden sich unter der Tabelle.</p> <p>h: 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.</p> <p>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, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 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 in Tabelle 3-26 wurden den jeweiligen Fachinformation entnommen [1, 4-6].

Für die Berechnung des Verbrauchs an RBV wird von einem Durchschnittsgewicht bei pädiatrischen Patienten (3 bis < 12 Jahre) von 16,2 kg für 3-Jährige und 42,1 kg für 11-Jährige ausgegangen [7].

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, abhängig vom Gewicht der pädiatrischen Patienten, herangezogen. Aufgrund der Unterteilung in drei Gewichtsgruppen ergeben sich pro Patient unterschiedliche Tagesdosen. Pro Patient der Kinder mit einem Gewicht von $\geq 12 - < 20$ kg ergibt sich dementsprechend eine Tagesdosis von 150 mg + 60 mg (3 Beutel) G/P. Für Kinder mit einem Gewicht von $\geq 20 - < 30$ kg beträgt die Tagesdosis an G/P 200 mg + 80 mg (4 Beutel). Der Gewichtsgruppe der $\geq 30 - < 45$ kg Kinder wird eine Tagesdosis von 250 mg + 100 mg (5 Beutel) G/P verabreicht. Je nach Therapiedauer (8, 12 bzw. 16 Wochen) beträgt der Jahresverbrauch pro pädiatrischem Patient demnach 168, 252 bzw. 336 Beutel für ein $\geq 12 - < 20$ kg schweres Kind, 224, 336, 448 Beutel für ein $\geq 20 - < 30$ kg schweres Kind und 280, 420, 560 Beutel für ein $\geq 30 - < 45$ kg schweres Kind [1].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von LDV/SOF

Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von LDV/SOF vom Gewicht der Kinder abhängig. Je nach benötigter Dosierung stehen Granulat-Beutel (33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg) oder Tabletten (45 mg/200 mg und 90 mg/400 mg) zur Verfügung. LDV/SOF zur Verfügung. LDV/SOF kann auch als 45 mg/200 mg oder 90 mg/400 mg Tabletten verabreicht werden, sollte die Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, gegeben sein [2, 4].

Für Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht < 17 kg beträgt die empfohlene Gesamtdosis 33,75 mg/150 mg (ein 33,75 mg/150 mg Granulat-Beutel) LDV/SOF pro Tag [2, 4].

Für Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht von 17–35 kg wird eine Gesamtdosis von 45 mg/200 mg LDV/SOF empfohlen. Daraus ergibt sich pro Tag eine Tablette bzw. ein Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg LDV/SOF [2, 4].

Für Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 35 kg beträgt die empfohlene Tagesdosis 90 mg/400 mg LDV/SOF. Dementsprechend werden eine Tablette à 90 mg/400 mg LDV/SOF bzw. zwei Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg LDV/SOF pro Tag verabreicht [2, 4].

Der Jahresverbrauch pro pädiatrischem Patient ergibt sich aus der Therapiedauer.

8-wöchige Therapiedauer

- 56 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg
- 56 Granulat-Beutel oder 56 Tabletten à 45 mg/200 mg für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg
- 112 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg oder 56 Tabletten à 90 mg/400 mg für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg

12-wöchige Therapiedauer

- 84 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg
- 84 Granulat-Beutel oder 84 Tabletten à 45 mg/200 mg für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg
- 168 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg oder 84 Tabletten à 90 mg/400 mg für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg

24-wöchige Therapiedauer

- 168 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg
- 168 Granulat-Beutel oder 168 Tabletten à 45 mg/200 mg für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg
- 336 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg oder 168 Tabletten à 90 mg/400 mg für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF

Gemäß Fachinformation ist die Dosierung von SOF vom Gewicht der Kinder abhängig. Je nach benötigter Dosierung stehen Granulat-Beutel (150 mg und 200 mg) oder Tabletten (200 mg und 400 mg) SOF zur Verfügung. SOF kann auch als 200 mg und 400 mg Tablette verabreicht werden, insofern die Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, gewährleistet ist [3, 5].

Für Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht < 17 kg beträgt die empfohlene Gesamtdosis 150 mg SOF (ein 150 mg Granulat-Beutel) SOF pro Tag [3, 5].

Für Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht von 17 – 35 kg wird eine Gesamtdosis von 200 mg SOF empfohlen. Daraus ergibt sich pro Tag ein Granulat-Beutel à 200 mg oder eine Tablette à 200 mg SOF [3, 5].

Für Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht \geq 35 kg beträgt die empfohlene Tagesdosis 400 mg SOF. Dementsprechend werden zwei Granulat-Beutel à 200 mg oder eine Tablette à 400 mg SOF pro Tag verabreicht [3, 5].

Der Jahresverbrauch pro pädiatrischem Patient ergibt sich aus der Therapiedauer.

12-wöchige Therapiedauer

- 84 Granulat-Beutel à 150 mg für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg
- 84 Granulat-Beutel oder 84 Tabletten à 200 mg für Kinder mit einem Körpergewicht von 17–35 kg
- 168 Granulat-Beutel à 200 mg oder 84 Tabletten à 400 mg für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg

24-wöchige Therapiedauer

- 168 Granulat-Beutel à 150 mg für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg
- 168 Granulat-Beutel oder 168 Tabletten à 200 mg für Kinder mit einem Körpergewicht von 17–35 kg
- 336 Granulat-Beutel à 200 mg oder 168 Tabletten à 400 mg für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV

Ribavirin REBETOL[®] 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 Leberdekomensation zeigen, bestimmt [6]. Basierend auf den Angaben der Fachinformation von SOF und Ribavirin REBETOL[®] ist die empfohlene Tagesdosis von RBV vom Körpergewicht abhängig [3, 6]. Empfohlen wird eine Dosierung von 15 mg/kg/Tag. Die Berechnung der einzunehmenden Lösungsmenge basiert auf der Annahme, dass die 40 mg/ml Lösung verabreicht wird. Somit ergibt sich aus dem Durchschnittsgewicht [7] eines 3-jährigen Kindes (16,2 kg) und eines 11-jährigen Kindes (42,1 kg) und der Fachinformation von Ribavirin REBETOL[®] (Tabelle 1 der Fachinformation) eine Dosierungsspanne von 6–16 ml pro Tag, verteilt auf zwei Gaben (morgens und abends), welche oral mit der Nahrung einzunehmen sind [6].

Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht eines 3-jährigen Kindes (16,2 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 240 mg RBV (je 3 ml morgens und abends) für Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht < 17 kg [6].

Für Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht von 17 – 35 kg ergibt sich eine minimale (240 mg RBV, je 3 ml morgens und abends) und maximale Dosierung (520 mg RBV, 7 ml morgens und 6 ml abends) pro Tag [6].

Für Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht \geq 35 kg und dem Durchschnittsgewicht eines 11-jährigen Kindes (42,1 kg) ergibt sich eine minimale (520 mg RBV, 7 ml morgens und 6 ml abends) und maximale Dosierung (640 mg RBV, je 8 ml morgens und abends) pro Tag [6].

Je nach Therapiedauer (12 bzw. 24 Wochen) beträgt der Jahresverbrauch pro pädiatrischem Patient demnach 504 ml (6 Lösungsflaschen), 1.008 ml (11 Lösungsflaschen) RBV für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg, 504 ml–1.092 ml (6 – 11 Lösungsflaschen), 1.008 ml – 2.184 ml (11 – 22 Lösungsflaschen) RBV für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg und 1920 ml – 1.344 ml (11–14 Lösungsflaschen), 2.184 ml – 2.688 ml (22 - 27 Lösungsflaschen) RBV für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
G/P	n.a. ^a	n.a. ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
LDV/SOF	Harvoni®, 28 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg 14.995,06 €	14.993,29 €(0 € – 1,77 €)
	Harvoni®, 28 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg 14.995,06 €	14.993,29 €(0 € – 1,77 €)
	Harvoni®, 28 Tabletten à 45 mg/200 mg 14.995,06 €	14.993,29 €(0 € – 1,77 €)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Harvoni®, 28 Tabletten à 90 mg/400 mg 14.995,06 €	14.993,29 €(0 € ^a – 1,77 €)
SOF	Sovaldi®, 28 Granulat-Beutel à 150 mg 14.349,04 €	14.347,27 €(0 € ^a – 1,77 €)
	Sovaldi®, 28 Granulat-Beutel à 200 mg 14.349,04 €	14.347,27 €(0 € ^a – 1,77 €)
	Sovaldi®, 28 Tabletten à 200 mg 14.349,04 €	14.347,27 €(0 € ^a – 1,77 €)
	Sovaldi®, 28 Tabletten à 400 mg 14.349,04 €	14.347,27 €(0 € ^a – 1,77 €)
RBV	Rebetol®, 100 ml Lösung zum Einnehmen à 40 mg/ml 133,09 €	124,56 €(6,76 € ^b – 1,77 €)
<p>a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ist die Granulat-Formulierung von G/P noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind hier daher noch nicht abbildbar.</p> <p>b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V</p> <p>c: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V</p> <p>Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDV: Ledipasvir; n.a.: nicht verfügbar; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p> <p>Stand Lauer-Taxe: 15. April 2021</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-27 wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15. April 2021) [8]. Vom Apothekenabgabepreis wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a des Sozialgesetzbuches (SGB) V abgezogen.

Angaben zu den Kosten von G/P

Die Granulat-Formulierung von G/P ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht verfügbar. Eine Abbildung der Kosten ist hier daher noch nicht möglich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
G/P 8 Wochen	Therapienaive Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose	Keine	-	-
G/P 12 Wochen	Vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion mit	Keine	-	-

	kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT1, 2, 4–6 ^b)			
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^c)	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LDV/SOF 8 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^d	Keine	-	-
LDV/SOF 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit HCV-GT1, 4–6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ^e Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose, ^f	Keine	-	-
LDV/SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	HCV-RNA-Bestimmung (GOP 32823)	1 – 3	1 – 3
LDV/SOF 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose ^h , Lebertransplantierte Patienten mit Zirrhose ^h . Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus ^h	Keine	-	-
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT2-Infektion ⁱ	HCV-RNA-Bestimmung (GOP 32823)	1 – 3	1 – 3
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT3-Infektion	HCV-RNA-Bestimmung (GOP 32823)	1 – 3	1 – 3

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GOP: Gebührenordnungsposition; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir

a: Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV.

b: In leber- oder nierentransplantierten, therapienaiven oder vorbehandelten GT1, 2, 4–6-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine Therapiedauer von 12 Wochen ist für therapienaive GT3-Patienten empfohlen.

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

d: 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.

e: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

f: 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.

g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts.

h: 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.

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, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Anhand der Fachinformation von G/P wurden keine notwendigen GKV-Leistungen identifiziert, welche mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehen [1].

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 regelmäßige Untersuchungen bei HCV-infizierten Patienten zu Therapiebeginn darstellen.

Durch die Kombination der ZVT mit RBV entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß der RBV Fachinformation [6] ist die Bestimmung des HCV-RNA-Spiegels bei einer Therapie mit RBV obligatorisch und während der Therapie regelmäßig durchzuführen. Die zusätzliche GKV-Leistung ist höchstens dreimal berechnungsfähig.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-28 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 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HCV-RNA-Bestimmung (GOP 32823)	89,50 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenkasse, GOP: Gebührenordnungsposition; HCV: Hepatitis-C-Virus; RNA: Ribonukleinsäure	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden der entsprechenden Fachinformation entnommen. Die Kosten der Leistung wurde dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung vom 01. April 2021 entnommen [9].

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-28 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-29 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
G/P 8 Wochen	Therapienaive Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose	keine	-
G/P 12 Wochen	Vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion mit	keine	-

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

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
	kompensierter Zirrrose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT1, 2, 4–6 ^b)		
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte ^a Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne Zirrrose/mit kompensierter Zirrrose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^c)	keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
LDV/SOF 8 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrrose ^d	keine	-
LDV/SOF 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion ohne Zirrrose/mit kompensierter Zirrrose ^e Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrrose ^f	keine	-
LDV/SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrrose Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrrose/mit kompensierter Zirrrose Patienten mit dekomensierter Zirrrose unabhängig vom Transplantationsstatus	HCV-RNA-Bestimmung (GOP 32823)	89,50 - 268,50 €
LDV/SOF 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit	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
	kompensierter Zirrhose ^h , Lebertransplantierte Patienten mit Zirrhose ^h , Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus ^h		
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT2-Infektion ⁱ	HCV-RNA-Bestimmung (GOP 32823)	89,50 - 268,50 €
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT3-Infektion	HCV-RNA-Bestimmung (GOP 32823)	89,50 - 268,50 €

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; GOP: HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir

a: Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV.

b: In leber- oder nierentransplantierten, therapienaiven oder vorbehandelten GT1, 2, 4–6-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine Therapiedauer von 12 Wochen ist für therapienaive GT3-Patienten empfohlen.

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

d: 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.

e: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

f: 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.

g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts.

h: 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.

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, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Die Apothekenabgabepreise von Granulat- und Tabletten-Formulierung sind bei LDV/SOF bzw. bei SOF jeweils identisch (Tabelle 3-27). In Tabelle 3-31 werden die Jahrestherapiekosten daher nur auf Basis der Granulate dargestellt, während die Angabe der Jahrestherapiekosten auf Basis der Tabletten-Formulierung im Text erfolgt.

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
G/P 8 Wochen	Therapienaive Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4-6-Infektion ohne Zirrhose	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
	≥ 12 – < 20 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
	≥ 20 – < 30 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
	≥ 30 – < 45 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
G/P	Vorbehandelte Kinder	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
12 Wochen	ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT1, 2, 4–6 ^b)				
	≥ 12 – < 20 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
	≥ 20 – < 30 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
	≥ 30 – < 45 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^c)	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
	≥ 12 – < 20 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
	≥ 20 – < 30 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
	≥ 30 – < 45 kg	n.a. ^a	keine	keine	n.a. ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
LDV/SOF	Kinder ab 3 Jahren mit	29.986,58 €– 59.973,16 €	keine	keine	29.986,58 €– 59.973,16 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
8 Wochen	chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^d				
	< 17 kg	29.986,58 €	keine	keine	29.986,58 €
	17 – < 35 kg	29.986,58 €	keine	keine	29.986,58 €
	≥ 35 kg	59.973,16 €	keine	keine	59.973,16 €
LDV/SOF 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ^e Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose ^f	44.979,87 €– 89.959,74 €	keine	keine	44.979,87 €– 89.959,74 €
	< 17 kg	44.979,87 €	keine	keine	44.979,87 €
	17 – < 35 kg	44.979,87 €	keine	keine	44.979,87 €
	≥ 35 kg	89.959,74€	keine	keine	89.959,74€
LDV/SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom	45.727,23 €– 91.703,58 €	89,50 – 268,50 €	keine	45.816,73 €– 91.972,08 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Transplantationsstatus				
	< 17 kg	45.727,23 €	89,50 – 268,50 €	keine	45.816,73 €– 45.995,73 €
	17 – < 35 kg	45.727,23 €– 46.350,03 €	89,50 – 268,50 €	keine	45.816,73 €– 46.618,53 €
	≥ 35 kg	91.329,90 €– 91.703,58 €	89,50 – 268,50 €	keine	91.419,40 €– 91.972,08 €
LDV/SOF 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose ^h , Lebertransplantierte Patienten mit Zirrhose ^h Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus ^h	89.959,74 €– 179.919,48 €	keine	keine	89.959,74 €– 179.919,48 €
	< 17 kg	89.959,74 €	keine	keine	89.959,74 €
	17 – < 35 kg	89.959,74 €	keine	keine	89.959,74 €
	≥ 35 kg	179.919,48 €	keine	keine	179.919,48 €
SOF+RBV ^g 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT2-Infektion ⁱ	43.789,17 €– 87.827,46 €	89,50 – 268,50 €	keine	43.878,67 €– 88.095,96 €
	< 17 kg	43.789,17 €	89,50 – 268,50 €	keine	43.878,67 €– 44.057,67 €
	17 – < 35 kg	43.789,17 €– 44.411,97 €	89,50 – 268,50 €	keine	43.878,67 €– 44.680,47 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	≥ 35 kg	87.453,78 €– 87.827,46 €	89,50 – 268,50 €	keine	87.543,28 €– 88.095,96 €
SOF+RBV ^g 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT3-Infektion	87.453,78 €– 175.530,36 €	89,50 – 268,50 €	keine	87.543,28 €– 175.798,86 €
	< 17 kg	87.453,78 €	89,50 – 268,50 €	keine	87.543,28 €– 87.722,28
	17 – < 35 kg	87.453,78 €– 88.823,94 €	89,50 – 268,50 €	keine	87.543,28 €– 89.092,44 €
	≥ 35 kg	174.907,56 €– 175.530,36 €	89,50 – 268,50 €	keine	174.997,06 €– 175.798,86 €

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; n.a.: nicht verfügbar; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir

a: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ist die Granulat-Formulierung von G/P noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind hier daher noch nicht abbildbar.

b: In leber- oder nierentransplantierten, therapienaiven oder vorbehandelten GT1, 2, 4–6-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine Therapiedauer von 12 Wochen ist für therapienaive GT3-Patienten empfohlen.

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

d: 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.

e: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

f: 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.

g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts.

h: 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.

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, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.

Berechnung der Jahrestherapiekosten von G/P

Die Granulat-Formulierung von G/P ist in Deutschland zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht verfügbar. Eine Abbildung der Kosten ist hier daher noch nicht möglich.

Berechnung der Jahrestherapiekosten von LDV/SOF±RBV

LDV/SOF wird täglich verabreicht. Es stehen Granulat-Beutel (33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg) oder Tabletten (45 mg/200 mg und 90 mg/400 mg) zur Verfügung. Jede Packung beinhaltet 28 Granulat-Beutel bzw. Tabletten. Der Packungspreis für die Granulat-Beutel bzw. Tabletten ist, unabhängig von der Wirkstärke, identisch und beträgt 14.995,06 € RBV (40 mg/ml) wird 2 mal täglich als Lösung zum Einnehmen verabreicht. Jede Lösungsflasche beinhaltet 100 ml RBV. Die Kosten für eine Lösungsflasche mit 100 ml RBV betragen 133,09 € (vgl. Abschnitt 3.3.3). Durch die Kombination von LDV/SOF mit RBV entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese betragen 89,50 - 268,50 € pro Patient pro Jahr (siehe Abschnitt 3.3.4).

8-wöchige Therapiedauer (56 Tage)

- Für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg werden 56 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg benötigt. Dies entspricht 2 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 29.986,58 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg werden 56 Granulat-Beutel oder 56 Tabletten à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 2 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 29.986,58 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg werden 112 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 4 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 59.973,16 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg werden 56 Tabletten à 90 mg/400 mg benötigt. Dies entspricht 2 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 29.986,58 €

12-wöchige Therapiedauer (84 Tage)

- Für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg werden 84 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 44.979,87 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg werden 84 Granulat-Beutel oder 56 Tabletten à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 44.979,87 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg werden 168 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 89.959,74 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg werden 84 Tabletten à 90 mg/400 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 44.979,87 €

12-wöchige Therapiedauer (84 Tage) + RBV

- Für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg werden 84 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Für RBV ergeben sich 6 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusive der zusätzlichen GKV-Leistung 1 – 3 mal pro Jahr ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 45.816,73 €– 45.995,73 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg werden 84 Granulat-Beutel oder 56 Tabletten à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Für RBV ergeben sich 6–11 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusive der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 45.816,73 €– 46.618,53 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg werden 168 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Für RBV ergeben sich 11–14 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusive der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 91.419,40 €– 91.972,08 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg werden 84 Tabletten à 90 mg/400 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Für RBV ergeben sich 11 – 14 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusive der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 46.439,53 €– 46.992,21 €

24-wöchige Therapiedauer (168 Tage)

- Für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg werden 168 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 89.959,74 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg werden 168 Granulat-Beutel oder 56 Tabletten à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 89.959,74 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg werden 336 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 12 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 179.919,48 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg werden 168 Tabletten à 90 mg/400 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Dementsprechend ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 89.959,74 €

Berechnung der Jahrestherapiekosten von SOF+RBV

SOF wird täglich verabreicht. Es stehen Granulat-Beutel (150 mg und 200 mg) oder Tabletten (200 mg und 400 mg) zur Verfügung. Jede Packung beinhaltet 28 Granulat-Beutel bzw. Tabletten. Der Packungspreis für die Granulat-Beutel bzw. Tabletten ist, unabhängig von der Wirkstärke, identisch und beträgt 14.349,04 € RBV (40 mg/ml) wird 2 mal täglich als Lösung

zum Einnehmen verabreicht. Jede Lösungsflasche beinhaltet 100 ml RBV. Die Kosten für eine Lösungsflasche mit 100 ml RBV betragen 133,09 € (siehe Abschnitt 3.3.3). Durch die Kombination von LDV/SOF mit RBV entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese betragen 268,50 € pro Patient pro Jahr (siehe Abschnitt 3.3.4).

12-wöchige Therapiedauer (84 Tage)

- Für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg werden 84 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Für RBV ergeben sich 6 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusiv der zusätzlichen GKV-Leistung 1 – 3 mal pro Jahr ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 43.878,67 € – 44.057,67 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg werden 84 Granulat-Beutel oder 56 Tabletten à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Für RBV ergeben sich 6–11 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusiv der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 43.878,67 € – 44.680,47 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg werden 168 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Für RBV ergeben sich 11 – 14 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusiv der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 87.543,28 € – 88.095,96 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg werden 84 Tabletten à 90 mg/400 mg benötigt. Dies entspricht 3 Packungen. Für RBV ergeben sich 11 – 14 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusiv der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 44.501,47 € – 45.054,15 €

24-wöchige Therapiedauer (168 Tage)

- Für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg werden 168 Granulat-Beutel à 33,75 mg/150 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Für RBV ergeben sich 6 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusiv der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 87.722,28 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht von 17 – 35 kg werden 168 Granulat-Beutel oder 56 Tabletten à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Für RBV ergeben sich 6–11 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusiv der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 87.722,28 € – 89.092,44 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg werden 336 Granulat-Beutel à 45 mg/200 mg benötigt. Dies entspricht 12 Packungen. Für RBV ergeben sich 11 – 14 Lösungsflaschen pro Jahr. Inklusiv der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 175.176,06 € – 175.798,86 €
- Für Kinder mit einem Körpergewicht \geq 35 kg werden 168 Tabletten à 90 mg/400 mg benötigt. Dies entspricht 6 Packungen. Für RBV ergeben sich 11 – 14 Lösungsflaschen

pro Jahr. Inklusive der zusätzlichen GKV-Leistung ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 89.092,44 €– 89.715,24 €

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.

Mit der Zulassung von Maviret[®] steht für die Behandlung einer HCV-Infektion bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg eine pangenotypische Therapieoption mit kurzer Behandlungsdauer, ohne den Einsatz von RBV, zur Verfügung. Der Einsatz erfolgt schwerpunktmäßig im ambulanten Bereich.

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.

Kontraindikation (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 eine der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten 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 dargestellten Studie zu pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1–6 M16-123 (DORA) brach ein Patient die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. 78 von 81 Studienteilnehmern beendeten die Behandlung.

Versorgungsanteile

Zur Nutzenbewertung von G/P bei jugendlichen HCV-Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren wurde 2019 eine Abschätzung erfolgter Behandlungen auf Basis einer Auswertung der IQVIA Datenbank IMS® LRx durchgeführt [10]. 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 [10].

Die Prävalenz der Erkrankung (HCV-Prävalenz basierend auf an das RKI gemeldete Erstdiagnosen 2001 – 2019) betrug bei jugendlichen Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung 0,013 % [10]. Auf Basis der Prävalenzen ergibt sich ein Verhältnis von pädiatrischen (0,003 %) zu jugendlichen Patienten von 0,2307 (gerundet ca. 23 %). Übertragen auf die Ergebnisse der IQVIA-Datenbankabfrage für Jugendliche ergeben sich für Kinder die in Tabelle 3-32 dargestellten Behandlungszahlen.

Tabelle 3-32: Abschätzung bereits erfolgter Behandlungen pädiatrischer Patienten mit chronischer HCV-Infektion

Patienten mit chronischer HCV-Infektion	Periode		
	06/2015 – 05/2016	06/2016 – 05/2017	06/2017 – 05/2018
Jugendliche ^a (12 bis < 18 Jahren)	20	25	50
Kinder (3 bis < 12 Jahren)	5	6	12

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus
Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.
a: Entsprechend Auswertung IQVIA Datenbank IMS® LRx 2019 [10]

Diese Daten zeigen, dass die vermutliche Anzahl an Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren, die eine HCV-Therapie erhalten haben, deutlich unter der in Abschnitt 3.2 errechneten prävalenten Population liegt. Die numerisch geringe Größenordnung der Behandlungszahlen stützt, ungeachtet eventueller Unsicherheiten der Analyse, die Annahme einer insgesamt niedrigen Prävalenz.

Die Granulat-Formulierung von G/P soll bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von < 45 kg verwendet werden, während Kinder mit einem Gewicht von > 45 kg G/P als Tabletten erhalten können. Daher können im Versorgungsalltag auch Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren die Tabletten-Formulierung anstelle des Granulats erhalten. Eine genauere Quantifizierung ist auf der vorhandenen Datenbasis 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.

Im Versorgungsalltag ist nicht von Änderungen der Jahrestherapiekosten pro Patient auszugehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

Zur Abschätzung der erfolgten Behandlungen pädiatrischer HCV-Patienten wurden die Ergebnisse der Auswertung der IQVIA Datenbank IMS[®] LRx (Stand: Juni 2018) für jugendliche Patienten [10] auf die Zielpopulation übertragen.

Die aktuellen Kosten der Therapien beruhen auf den Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2021); die Darstellung der Berechnung der Kosten für die Vergleichstherapien bezogen auf die Zielpopulation kann dem beigelegten PDF entnommen werden [8].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 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[®] 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2021.

- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Harvoni® Filmtabletten. Stand: Juli 2020.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Sovaldi® Filmtabletten. Stand: Juni 2020.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel. Stand: Juli 2020.
- [5] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Sovaldi® befilmtes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2020.
- [6] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) REBETOL® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2020.
- [7] Die Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). 2021. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=20128348&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [8] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und Kosten für das zu bewertende Arzneimittel. 2021.
- [9] KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 1. April 2021. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [10] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir. Modul 3 A. Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3043/2019_04_04_Modul3_Maviret.pdf. [Zugriff am: 22.04.2021]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden 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

Kinder im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von 12 kg bis unter 45 kg

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 3-33 und Tabelle 3-34 dargestellt. Tabelle 3-35 zeigt die Anzahl der Beutel und die gewichtsabhängige Dosierung für Kinder. Der Inhalt der Beutel sollte einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Tabelle 3-33: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapie-naiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 Wochen	8 Wochen

Tabelle 3-34: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin ± Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin 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.

Tabelle 3-35: Empfohlene Dosierung für Kinder von 3 bis unter 12 Jahren

Körpergewicht Kind (kg)	Anzahl der Beutel einmal täglich (G+P)
≥ 12 kg bis < 20 kg	3 Beutel (150 mg + 60 mg)
≥ 20 kg bis < 30 kg	4 Beutel (200 mg + 80 mg)
≥ 30 kg bis < 45 kg	5 Beutel (250 mg + 100 mg)

Für Kinder mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr findet die Erwachsenenendosis der G/P-Tabletten Anwendung. Dosierungshinweise sind der Fachinformation zu G/P-Filmtabletten zu entnehmen.

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.

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 3-33 und Tabelle 3-34. Hinsichtlich der Dosierungsempfehlungen mit antiviralen Wirkstoffen gegen HIV, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 12 kg sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Kinder, die 45 kg oder mehr wiegen, sollten die Tablettenformulierung verwenden. Da die Formulierungen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil aufweisen, sind die Tabletten und das überzogene Granulat nicht austauschbar. Daher ist ein vollständiger Behandlungszyklus mit derselben Formulierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

- Die Patienten sind anzuweisen, die empfohlene Dosis G/P einmal täglich mit einer Mahlzeit einzunehmen.
- Das Granulat für die gesamte Tagesdosis (der gesamte Inhalt der erforderlichen Anzahl Beutel, rosafarbenes und gelbes Granulat) wird auf eine kleine Menge eines weichen Nahrungsmittels mit niedrigem Wassergehalt gestreut, das an einem Löffel haften bleibt und ohne Kauen geschluckt werden kann (z. B. Erdnussbutter, Nuss-Nougat-Creme, Frischkäse, dicke Marmelade oder griechischer Joghurt).
- Flüssigkeiten oder Lebensmittel, die vom Löffel tropfen oder gleiten könnten, sind nicht geeignet, da sich das Arzneimittel schnell auflösen und weniger wirksam werden kann.
- Die Mischung aus Nahrungsmittel und Granulat ist umgehend zu schlucken; das Granulat darf nicht zerdrückt oder gekaut werden.
- G/P-Granulat darf nicht über enterale Ernährungssonden verabreicht werden.

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 Hepatitis-B-Virus (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 den Studien MAGELLAN-1 und B16-439 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-Medikamente 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, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Propylenglycol

Jeder Beutel G/P enthält 4 mg Propylenglycol.

Natrium

G/P enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel. Das heißt, es ist praktisch natriumfrei.

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 3-36. 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 3-36 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. Alle Interaktionsstudien wurden bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 3-36: 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	↑ Losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ Losartan Carboxylsäure	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartan Einzeldosis 80 mg (Inhibition von OATP1B1/3)	↑ 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)	↑ 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)	↑ Dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

ANTIKONVULSIVA					
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-disoproxilfumarat 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-disoproxilfumarat 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)	--	
	↑ 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)	--	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.
	↔ 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.	
<p>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</p> <p>a. Die Wirkung von Rifampicin auf Glecaprevir und Pibrentasvir 24 Stunden nach der letzten Rifampicin-Dosis.</p> <p>b. Es wird die Wirkung von Atazanavir und Ritonavir auf die erste Dosis GLE und PIB berichtet.</p> <p>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.</p>					

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 Progesterin als alleinigen Wirkstoff, Rilpivirin, Tenofoviralfenamid, 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 klinischen 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

In gepoolten klinischen Phase-II- und Phase III-Studien mit erwachsenen Studienteilnehmern, die G/P bei einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (Häufigkeit $\geq 10\%$) 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 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Zulassungsstudien der Phase-II und -III bei HCV-infizierten Erwachsenen mit oder ohne Zirrhose beobachtet, die über 8, 12 oder 16 Wochen, bzw. nach Markteinführung, mit G/P behandelt wurden. 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 ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-37: Nebenwirkungen, die für G/P identifiziert wurden

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Angioödem
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Durchfall, Übelkeit
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Nicht bekannt	Pruritus
<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 bei Erwachsenen in EXPEDITION-4 (n = 104) und in EXPEDITION-5 (n = 101) untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren Pruritus (17 %) und Fatigue (12 %) in EXPEDITION-4 und Pruritus (14,9 %) in EXPEDITION-5.

Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit Leber- oder Nierentransplantat

Die Sicherheit von G/P wurde bei 100 erwachsenen 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 erwachsenen Studienteilnehmern (ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2) war mit dem der HCV-monoinfizierten erwachsenen Studien-teilnehmer 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-Tabletten über 8 oder 16 Wochen behandelt wurden (DORA Teil 1). Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen aus klinischen Studien mit G/P bei Erwachsenen.

Die Sicherheit von G/P bei HCV-GT1–6-infizierten Kindern im Alter von 3 bis unter 12 Jahren basiert auf Daten aus einer offenen Phase-II-/III-Studie mit 80 Studienteilnehmern im Alter von 3 bis < 12 Jahren, die mit G/P-Granulat in einer vom Körpergewicht abhängigen Dosierung über 8, 12 oder 16 Wochen behandelt wurden (DORA Teil 2). Das Muster der Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem aus klinischen Studien mit G/P-Filmtabletten bei Jugendlichen und Erwachsenen. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen traten bei pädiatrischen Studienteilnehmern etwas häufiger auf als bei Jugendlichen (Nebenwirkungen: 3,8 % vs. 0 %, 3,8 % vs. 0 % bzw. 7,5 % vs. 2,1 %).

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 ($> 5x$ 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC, Summary of Product Characteristics) von G/P entnommen [2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: 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.

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
<p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS):</p> <p>Um das Wiederauftreten eines hepatozellulären Karzinoms in Verbindung mit Maviret 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:</p>	Q3 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 3-38 und Tabelle 3-39 aufgeführten wichtigen Risiken, fehlenden Informationen und entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [3].

Tabelle 3-38: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms
	Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms
Fehlende Information	Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B)
	Sicherheit bei Patienten mit früherem hepatozellulärem Karzinom

Tabelle 3-39: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken	
Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>
Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>

Fehlende Information	
Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>
Sicherheit bei Patienten mit früherem hepatozellulären Karzinom	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte ärztliche Verschreibung <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Behandlung sollte von einem Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>

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[®] 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2021.
- [2] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Maviret[®]. Stand: Mai 2021. 2021.
- [3] AbbVie Inc. Core Risk Management Plan for Glecaprevir/Pibrentasvir. Version 8. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-40 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-40 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-40: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung einer HBV-Reaktivierung	„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.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Überwachung des Blutzuckerspiegels	„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.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
3	Überwachung des INR-Wertes	„Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten Da sich die Leberfunktion während der Behandlung mit Maviret ändern kann, wird eine engmaschige Überwachung des INR-Wertes (International Normalised Ratio, INR) empfohlen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.5)	ja
4	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen	„Maviret 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.“ „Die Kombination von Maviret 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.“ (Seite 5, Abschnitt 4.5)	ja
Abkürzungen: DAA: direkt antiviral wirksame Substanz; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; INR: International Normalised Ratio			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation zu G/P mit Stand Juni 2021 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen entsprechend Tabelle 3-40 werden durch den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet.

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

Die Angaben basieren auf der EBM-Version vom 01. April 2021 (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

[1] Abbie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret[®] 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2021.