

IQWiG-Berichte – Nr. 563

**Ledipasvir/Sofosbuvir  
(chronische Hepatitis C bei  
Jugendlichen) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A17-41  
Version: 1.0  
Stand: 13.11.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

16.08.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-41

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Christoph F. Dietrich, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:**

- Ana Liberman
- Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Vjollcë Olluri
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Ledipasvir, Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronische, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02249182

**Keywords:** Ledipasvir, Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronic C, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02249182

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>16</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	16
2.4.2 Ergebnisse .....	17
2.4.2.1 Vorbehandelte Jugendliche mit CHC .....	17
2.4.2.2 Therapienaive Jugendliche .....	19
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....	22
<b>2.5 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>23</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>24</b>
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	24
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	24
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien .....	24
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	25
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	26
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	26
2.6.2.3.2 Studienpool .....	28
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	29
2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	29

2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	29
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	29
2.6.2.7.1	Studiendesign und Population.....	29
2.6.2.7.2	Ergebnisse .....	30
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	32
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	32
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	34
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	34
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	34
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	34
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	34
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>35</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	35
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>39</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	39
3.2.2	Verbrauch .....	39
3.2.3	Kosten.....	39
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	40
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	40
3.2.6	Versorgungsanteile .....	40
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>41</b>

<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>41</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>42</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>43</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>46</b>
	<b>Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>53</b>
	<b>Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>54</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von LDV/SOF .....	3
Tabelle 3: Vorgelegte Daten des pU zu den Fragestellungen .....	4
Tabelle 4: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC.....	8
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von LDV/SOF .....	9
Tabelle 6: Vorgelegte Daten des pU zu den Fragestellungen .....	9
Tabelle 7: Studienpool – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF .....	10
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF .....	12
Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF .....	13
Tabelle 10: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF .....	14
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF .....	15
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF .....	17
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, einarmige Studie: Vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF .....	18
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, einarmige Studie: Therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF.....	20
Tabelle 15: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC.....	22
Tabelle 16: Zwischenschritte zum Herausrechnen von erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten .....	36
Tabelle 17: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC.....	41
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	42
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	43
Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5$ %) – Non-RCT, einarmige Studie: Gesamtpopulation (therapienaive und vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 1), LDV/SOF .....	53

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best Supportive Care
CHC	chronische Hepatitis C-Virusinfektion
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EMA	Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GT	Genotyp
HAV	Hepatitis A-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
peg-IFN	Peginterferon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR12	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende
SVR24	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 24 Wochen nach Therapieende
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ledipasvir/Sofosbuvir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.08.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss

zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.08.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten 2 Fragestellungen für die Nutzenbewertung von LDV/SOF.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von LDV/SOF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <sup>b</sup>	Best supportive Care (BSC) <sup>c</sup>
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <sup>b</sup>	Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa <sup>d</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von LDV/SOF für die verschiedenen CHC-Genotypen in Abhängigkeit vom Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus  
c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
d: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.  
BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU schließt sich für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorgelegte Daten des pU zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1</li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6<sup>a</sup></li> </ul>	einarmige Studie G337-1116 keine Daten
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1</li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6<sup>a</sup></li> </ul>	einarmige Studie G337-1116 keine Daten
a: Für Genotyp 2 ist LDV/SOF nicht zugelassen [3]. CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## Ergebnisse

### *Studienpool und Patientenpopulation*

Für die Nutzenbewertung wird die noch laufende, einarmige, offene Studie G337-1116 (im Folgenden als Studie 1116 benannt) herangezogen, in der die Gabe von LDV/SOF bei vorbehandelten und terapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC untersucht wird.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Daten getrennt für Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren (Gruppe 1) und Kinder von 3 bis < 12 Jahren (Gruppe 2) ausgewertet werden sollen. Nach Angaben des pU liegen derzeit ausschließlich Ergebnisse für die Gruppe 1 vor, die der relevanten Patientenpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung entspricht.

Für die Gruppe 1 war der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit CHC der Genotypen 1, 4, 5 oder 6 geplant. Es wurden jedoch ausschließlich Jugendliche mit CHC des Genotyps 1 eingeschlossen, die entweder terapienaiv (N = 80) oder vorbehandelt (N = 20) waren.

Unter den terapienaiven Jugendlichen gab es 1 Patientin oder Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer kompensierten Zirrhose, jedoch war für 45 % der vorbehandelten bzw. 60 % der terapienaiven Jugendlichen der Zirrhosestatus unbekannt. Das Vorliegen einer dekompensierten Lebererkrankung war als Ausschlusskriterium definiert. Patientinnen und Patienten mit einer HIV-, Hepatitis-A- sowie Hepatitis-B-Virus-Koinfektion wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Den Vorgaben zum Therapieregime entsprechend erhielten alle 100 Patientinnen und Patienten der Gruppe 1 über einen Zeitraum von 12 Wochen 1-mal täglich 90 mg LDV/400 mg SOF mg als Fixkombination.

***Verzerrungspotenzial***

Da für die vorliegende Bewertung 1 einarmige Studie ohne vergleichende Bewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wird, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossene Studie, sowie für alle eingeschlossenen Endpunkte verzichtet.

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

***Bewertung der Studienergebnisse für vorbehandelte Jugendliche mit CHC******Genotyp 1***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC liegen Ergebnisse einer Teilpopulation aus der einarmigen Studie 1116 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es jedoch dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF zu treffen.

So zeigt sich in der Studie 1116, dass ausnahmslos alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten (100 %) unter LDV/SOF das SVR12 bzw. SVR24 erreichen. Bei Einsatz einer nicht antiviralen BSC ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für das SVR somit ein Vorteil von LDV/SOF ableitbar.

Zudem wurden in der gesamten Gruppe 1 der Studie 1116 und somit auch bei vorbehandelten Jugendlichen unter LDV/SOF weder Todesfälle, noch SUE oder Abbrüche wegen UE beobachtet (jeweils 0 %).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1116 nicht geplant war.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 100 % und Auftreten von SUE bei 0 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF möglich, da diese Ergebnisse hinsichtlich der SVR von der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden können. Auch stellt das in der Studie 1116 unter LDV/SOF beobachtete Schadenspotenzial den Vorteil dieser Wirkstoffkombination bei der SVR-Rate nicht infrage.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 1.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

*Genotypen 3, 4, 5 und 6*

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit CHC der Genotypen 3, 4, 5 und 6 legt der pU keine Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen nicht belegt.

***Therapienaive Jugendliche mit CHC****Genotyp 1*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen liegen ebenfalls Ergebnisse einer Teilpopulation aus der einarmigen Studie 1116 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es – ähnlich wie für die vorbehandelte Patientenpopulation – auch für die therapienaiven Patientinnen und Patienten möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF zu treffen.

Ein SVR12 bzw. SVR24 wurde in der Studie 1116 unter LDV/SOF von 78 von 80 (97,5 %) therapienaiven Patientinnen und Patienten erreicht.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa beschreibt der pU, dass weniger als 60 % der Jugendlichen mit CHC des Genotyps 1 ein SVR erreichen. In Anbetracht der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen ist davon auszugehen, dass derzeit keine Evidenz existiert, die für Ribavirin + Peginterferon alfa vergleichbar hohe SVR-Raten zeigt wie die Raten, die unter LDV/SOF in der Studie 1116 beobachtet wurden. Für das SVR ist somit von einem Vorteil von LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa auszugehen, dessen Größenordnung nicht bestimmt werden kann.

Wie für vorbehandelte Jugendliche mit CHC beschrieben, traten unter LDV/SOF in der gesamten Gruppe 1 der Studie 1116 und somit auch bei therapienaiven Jugendlichen weder Todesfälle, noch SUE oder Abbrüche wegen UE auf (jeweils 0 %). Aus Sicht des pU ergibt sich für die Nebenwirkungen der Zusatznutzen von LDV/SOF per se aus der Vermeidung von Interferon-induzierten Nebenwirkungen.

Die Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von LDV/SOF im Vergleich zu Ribavirin + Peginterferon alfa für UE auf Grundlage der vom pU selektiv vorgelegten Daten ist nicht sachgerecht. So traten beispielsweise in der größten vom pU genannten Studie mit 107 Kindern und Jugendlichen (Wirth 2010) unter der Gabe von Ribavirin + Peginterferon alfa ebenfalls keine SUE oder Todesfälle auf. Lediglich 1 Patientin oder Patient brach die Studienbehandlung wegen UE ab. In Anbetracht der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen ist allerdings davon auszugehen, dass das Schadenspotenzial von LDV/SOF zumindest nicht höher als das von Ribavirin + Peginterferon alfa ist.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1116 nicht geplant war.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 1 im Vergleich zu Ribavirin + Peginterferon alfa.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

#### *Genotypen 3, 4, 5 und 6*

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit CHC der Genotypen 3, 4, 5 und 6 legt der pU keine Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 1 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

Für Jugendliche mit CHC Genotypen 3, 4, 5 und 6 gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von LDV/SOF.

Tabelle 4: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit CHC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1<sup>b</sup></li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6</li> </ul>	Best supportive Care (BSC) <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1<sup>b</sup></li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6</li> </ul>	Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa <sup>d</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: In die Studie 1116 wurden ausschließlich Jugendliche mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden.  
c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
d: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis A-Virus; HBV: Hepatitis B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 5 dargestellten 2 Fragestellungen für die Nutzenbewertung von LDV/SOF.

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von LDV/SOF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <sup>b</sup>	Best supportive Care (BSC) <sup>c</sup>
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <sup>b</sup>	Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa <sup>d</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von LDV/SOF für die verschiedenen CHC-Genotypen in Abhängigkeit vom Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus [3]  
c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
d: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.  
BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU schließt sich für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Vorgelegte Daten des pU zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1</li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6<sup>a</sup></li> </ul>	einarmige Studie G337-1116 keine Daten
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1</li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6<sup>a</sup></li> </ul>	einarmige Studie G337-1116 keine Daten

a: Für Genotyp 2 ist LDV/SOF nicht zugelassen [3].  
CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde für beide Fragestellungen anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu LDV/SOF (Stand zum 28.06.2017)
- bibliografische Recherchen zu LDV/SOF (letzte Suche am 28.06.2017)
- Suchen in Studienregistern zu LDV/SOF (letzte Suche am 28.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu LDV/SOF (letzte Suche am 27.09.2017)
- Suche in Studienregistern zu LDV/SOF (letzte Suche am 01.09.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von LDV/SOF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Daher hat der pU nach weiteren Untersuchungen zu LDV/SOF recherchiert. Die Suche des pU ergab für beide Fragestellungen – vorbehandelte und therapienaive Jugendliche – die einarmige Studie G337-1116 (im Folgenden als Studie 1116 benannt).

Auch für weitere Untersuchungen wurde die Vollständigkeit des Studienpools überprüft. Die Prüfung ergab keine weiteren relevanten Studien.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von LDV/SOF bei vorbehandelten und therapienaiven Jugendlichen wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 7: Studienpool – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie G337-1116 (1116 <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird im Folgenden mit dieser Kurzbezeichnung genannt. LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Bei der vom pU für beide Fragestellungen (vorbehandelte oder therapienaive Jugendliche) vorgelegten Studie 1116 handelt es sich um eine einarmige Studie mit LDV/SOF. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation können auf Basis dieser Studie dennoch Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF bei Jugendlichen mit CHC getroffen werden. Die Studie 1116 wird daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Begründung dafür wird im Abschnitt 2.4.2 für einzelne Fragestellungen erläutert.

Abschnitt 2.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

### **2.3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF

Studie	Studiendesign	Population	Intervention (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
1116	nicht randomisiert, offen	therapienaive und vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit CHC mit Genotyp 1, 3, 4, 5 oder 6 <sup>b</sup>	Genotyp 1, 4, 5 oder 6 <sup>b</sup> : Ledipasvir/Sofosbuvir  Genotyp 3 <sup>b</sup> : Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin  Gruppe 1: Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren (N = 100) Gruppe 2 <sup>c</sup> : Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren (N = k. A.)	Screening: bis zu 28 Tage PK-Einführungsphase: 10 Tage <sup>d</sup> Behandlungsphase: 12 <sup>e</sup> oder 24 Wochen Beobachtung: endpunktspezifisch	24 Zentren in Australien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika  11/2014 – laufend Datenschnitt für Gruppe 1: 04/2016 <sup>f</sup>	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Gemäß dem Studienprotokoll und dessen Amendments war für die Gruppe 1 der Einschluss von Jugendlichen mit CHC mit den Genotypen 1, 3 (nur im Vereinigten Königreich), 4, 5 oder 6 vorgesehen. Eingeschlossen wurden jedoch ausschließlich Jugendliche mit Genotyp 1.</p> <p>c: Die Population ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: An der PK-Einführungsphase nahm nur ein Teil der Patientinnen und Patienten teil (therapienaiv, keine Zirrhose, Gewicht von mindestens 45 kg).</p> <p>e: Patientinnen und Patienten, die bereits an der PK-Einführungsphase teilgenommen haben, wurden nur so lange weiterbehandelt, bis die Gesamtbehandlungsdauer von insgesamt 12 Wochen erreicht war.</p> <p>f: Vom pU wurde für die Endpunkte SVR12 und SVR24 zusätzlich eine Auswertung zum Datenschnitt vom 10.01.2017 übermittelt.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PK: Pharmakokinetik; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF

Studie	Intervention
1116	<p><u>Jugendliche mit CHC mit Genotyp 1<sup>a</sup>:</u></p> <p>Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg, 1-mal/Tag, oral</p> <p>für 12 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ therapienaive Jugendliche mit oder ohne Zirrhose</li> <li>▪ vorbehandelte Jugendliche ohne Zirrhose</li> </ul> <p>für 24 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorbehandelte Jugendliche mit Zirrhose<sup>b</sup></li> </ul>
<p>a: Für Gruppe 1 war der Einschluss von Jugendlichen mit CHC verschiedener Genotypen vorgesehen. Eingeschlossen wurden jedoch ausschließlich Jugendliche mit Genotyp 1. Die Angaben zur Intervention sind daher auf diese Patientinnen und Patienten beschränkt.</p> <p>b: Laut Studienunterlagen lag bei keinem der vorbehandelten Jugendlichen eine bestätigte Diagnose der Zirrhose vor. Bei 45 % der vorbehandelten Jugendlichen war der Zirrhosestatus unbekannt.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Die Studie 1116 ist eine noch laufende, einarmige, offene Studie zur Untersuchung von LDV/SOF mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Daten getrennt für Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren (Gruppe 1) und Kinder von 3 bis < 12 Jahren (Gruppe 2) ausgewertet werden sollen. Nach Angaben des pU liegen derzeit ausschließlich Ergebnisse für die Gruppe 1 vor, die der relevanten Patientenpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung entspricht. Patientinnen und Patienten mit einer HIV-, Hepatitis-A- sowie Hepatitis-B-Virus-Koinfektion wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Für die Gruppe 1 war der Einschluss von Jugendlichen mit CHC der Genotypen 1, 4, 5 oder 6 geplant, im Studienzentrum des Vereinigten Königreichs zusätzlich auch des Genotyps 3. Abhängig vom Genotyp, der Vorbehandlung, dem Zirrhosestatus und dem Land waren unterschiedliche Therapieregime vorgesehen. In die Gruppe 1 wurden jedoch ausschließlich Jugendliche mit CHC des Genotyps 1 eingeschlossen, die entweder therapienaiv (N = 80) oder vorbehandelt (N = 20) waren. Den Vorgaben zum Therapieregime entsprechend erhielten somit alle 100 Patientinnen und Patienten der Gruppe 1 über einen Zeitraum von 12 Wochen 1-mal täglich 90 mg LDV/400 mg SOF als Fixkombination.

Ein Teil der Patientinnen und Patienten nahm zu Beginn der Studie an einer 10-tägigen Pharmakokinetik-Einführungsphase teil, um die Eignung der Dosierung von LDV/SOF (90 mg/400 mg) für die betroffene Altersgruppe zu bestätigen. Die Patientinnen und Patienten mussten hierfür therapienaiv sein, keine Zirrhose aufweisen und mindestens 45 kg wiegen. Im Anschluss führten die Patientinnen und Patienten die Therapie in der Behandlungsphase ohne

Unterbrechung weiter bis sie die vorgesehene Gesamtbehandlungsdauer von 12 Wochen erreichten. Nach Auswertung der Daten aus der Einführungsphase wurden weitere Patientinnen und Patienten auch direkt in die 12-wöchige Behandlungsphase aufgenommen.

Tabelle 10 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 10: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF

<b>Studie</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
1116	
Mortalität	
Gesamt mortalität	24 Wochen nach Therapieende <sup>a</sup>
Morbidität	
SVR12	12 Wochen nach Therapieende
SVR24	24 Wochen nach Therapieende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	24 Wochen nach Therapieende
Nebenwirkungen	
UE	30 Tage nach Therapieende
SUE	24 Wochen nach Therapieende
a: Todesfälle wurden im Rahmen von SUE erfasst	
k. A.: keine Angabe; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 11 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF

Studie Charakteristika Kategorie	LDV/SOF	
	Vorbehandelte Patientinnen und Patienten N = 20	Therapienaive Patientinnen und Patienten N = 80
<b>1116</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	15 (1,7)	15 (1,7)
Geschlecht [w / m], %	65,0 / 35,0	62,5 / 37,5
Ethnie, n (%)		
weiß	19 (95,0)	71 (88,8)
schwarz	0 (0)	7 (8,8)
asiatisch	0 (0)	2 (2,5)
unbekannt	1 (5)	0 (0)
HCV-Subgenotyp, n (%)		
1a	15 (75,0)	66 (82,5)
1b	5 (25,0)	14 (17,5)
Zirrhose, n (%)		
ja	0 (0)	1 (1,3)
nein	11 (55,0)	31 (38,8)
unbekannt	9 (45,0)	48 (60,0)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	9 (45,0)	36 (45,0)
≥ 800 000	11 (55,0)	44 (55,0)
Ansprechen auf Vortherapie, n (%)		
kein Ansprechen	13 (65)	n. z.
Rückfall	6 (30)	n. z.
Unverträglichkeit	1 (5)	n. z.
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	1 (1,3) <sup>a</sup>
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	2 (2,5) <sup>b</sup>
a: Für diese Patientin oder Patienten liegen keine Daten zum SVR4 und SVR12, wohl aber zum SVR24 vor. b: Laut Angaben des pU haben 2 Patientinnen und Patienten während der Nachbeobachtungszeit keine Visiten absolviert und wurden daher als Lost-to-Follow-up gewertet. HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die 20 vorbehandelten sowie die 80 therapienaiven Jugendlichen der Studie 1116 waren im Mittel 15 Jahre alt. Die meisten waren weiblich (65 bzw. 63 %) und weiß (95 bzw. 89 %). Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten den Hepatitis C-Virus (HCV) Genotyp 1. Unter den therapienaiven Patientinnen und Patienten gab es 1 Jugendlichen mit

einer bestätigten Diagnose einer kompensierten Zirrhose, jedoch war in beiden Teilpopulationen bei vielen Patientinnen und Patienten (45 bzw. 60 %) der Zirrhosestatus unbekannt. Das Vorliegen einer dekompensierten Lebererkrankung war in der Studie als Ausschlusskriterium definiert.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.7.2):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat bei Erwachsenen für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - SUE
  - Abbruch wegen UE
  - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab (siehe Abschnitt 2.6.2.7.2).

Zur Studie 1116 liegt ein Studienbericht vom 16.06.2016 [4] mit Ergebnissen einer Interimsanalyse zum Datenschnitt 28.04.2016 vor. In dieser Analyse sind keine Auswertungen zum SVR24 und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten, da diese für die Interimsanalyse nicht geplant waren. Für den SVR24 wurden vom pU jedoch Ergebnisse zum Datenschnitt 10.01.2017 übermittelt.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.



Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – Non-RCT, einarmige Studie: LDV/SOF

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	SVR12	SVR24	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE
Studie 1116	ja	ja	ja	nein <sup>a</sup>	ja <sup>b</sup>	ja <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>
<p>a: Die Auswertung von Daten zu gesundheitsbezogenen Lebensqualität war in der vom pU vorgelegten Interimsanalyse nicht geplant, sodass für die Bewertung keine entsprechenden Daten vorliegen.</p> <p>b: Daten liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Insgesamt sind jedoch in der Gesamtpopulation – und somit auch in den Teilpopulationen der vorbehandelten und therapie-naiven Patientinnen und Patienten – keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>c: Aufgrund der Datenlage ist eine Auswahl von spezifischen UE nicht möglich.</p> <p>LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

## 2.4.2 Ergebnisse

Da für die vorliegende Bewertung eine einarmige Studie ohne vergleichende Bewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wird, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossene Studie, sowie für alle eingeschlossenen Endpunkte verzichtet.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### 2.4.2.1 Vorbehandelte Jugendliche mit CHC

#### Genotyp 1

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse für die Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 1 aus der einarmigen Studie 1116 zusammen.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, einarmige Studie: Vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	LDV/SOF	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>1116</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	20	0 (0)
<b>Morbidität</b>		
SVR12 <sup>a</sup>	20	20 (100)
SVR24 <sup>a</sup>	20	20 (100)
<b>Nebenwirkungen</b>		
UE (ergänzend dargestellt)		k. A. <sup>b</sup>
SUE	20	0 (0)
Abbruch wegen UE	20	0 (0)
<p>a: ausreichend valides Surrogat bei Erwachsenen für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom; Daten stammen aus der vom pU übermittelten Analyse zum Datenschnitt 10.01.2017</p> <p>b: Für die Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen liegen keine Daten vor. Ergebnisse für die Gesamtpopulation: 71 von 100 Jugendlichen (71 %) erlitten ein UE. Daten zu einzelnen UE in der Gesamtpopulation befinden sich in Anhang A.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR 12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei vorbehandelten Jugendlichen (CHC Genotyp 1) liegen Ergebnisse einer Teilpopulation aus der einarmigen Studie 1116 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es jedoch dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF zu treffen.

So zeigt sich in der Studie 1116, dass ausnahmslos alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten (100 %; siehe Tabelle 13) unter LDV/SOF das SVR12 bzw. SVR24 erreichen. Bei Einsatz einer nicht antiviralen BSC ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für das SVR somit ein Vorteil von LDV/SOF ableitbar.

Für die Bewertung des Schadenpotenzials legt der pU ebenfalls keine Daten für einen Vergleich von LDV/SOF mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vor. Allerdings wurden in der gesamten Gruppe 1 der Studie 1116 und damit auch bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten unter LDV/SOF weder Todesfälle, noch SUE oder Abbrüche wegen UE beobachtet (jeweils 0 %; siehe Tabelle 13). Daten für die Patientenpopulation der vorbehandelten Jugendlichen hat der pU dabei nicht separat vorgelegt.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1116 nicht geplant war.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 100 % und Auftreten von SUE bei 0 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF möglich. Die Ergebnisse können hinsichtlich SVR von der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Auch stellt das in der Studie 1116 unter LDV/SOF beobachtete Schadenspotenzial den Vorteil dieser Wirkstoffkombination bei der SVR-Rate nicht infrage.

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 1.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

### **Genotypen 3, 4, 5 und 6**

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit CHC der Genotypen 3, 4, 5 und 6 legt der pU keine Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen nicht belegt.

#### **2.4.2.2 Therapienaive Jugendliche**

##### **CHC Genotyp 1**

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse für die Teilpopulation der therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 1 aus der Studie 1116 zusammen.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, einarmige Studie: Therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	LDV/SOF	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>1116</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	80	0 (0)
<b>Morbidität</b>		
SVR12 <sup>a</sup>	80	78 (97,5)
SVR24 <sup>a</sup>	80	78 (97,5)
<b>Nebenwirkungen</b>		
UE (ergänzend dargestellt)		k. A. <sup>b</sup>
SUE	80	0 (0)
Abbruch wegen UE	80	0 (0)
<p>a: Ausreichend valides Surrogat bei Erwachsenen für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom; Daten stammen aus der Analyse zum Datenschnitt 10.01.2017 (siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung). In der Interimsanalyse vom 16.06.2016 wird berichtet, dass 77 von 80 (96,3 %) Jugendliche SVR12 erreicht haben, da zu diesem Zeitpunkt die Daten für einen Patienten gefehlt haben. In der Analyse vom 10.01.2017 wurde bei diesem Patienten das SVR12 jedoch als erreicht gewertet, da bei ihm sowohl zu Behandlungswoche 4 als auch zu Woche 24 nach Beendigung der Behandlung ein virologisches Ansprechen (SVR24) festgestellt wurde.</p> <p>b: Für die Teilpopulation der therapienaiven Patientinnen und Patienten liegen keine Daten vor. Ergebnisse für die Gesamtpopulation: 71 von 100 Jugendlichen (71 %) erlitten ein UE. Daten zu einzelnen UE in der Gesamtpopulation befinden sich in Anhang A.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR 12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen (CHC Genotyp 1) liegen ebenfalls Ergebnisse einer Teilpopulation aus der einarmigen Studie 1116 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es – ähnlich wie für die vorbehandelte Patientenpopulation – auch für die therapienaiven Patientinnen und Patienten möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF zu treffen.

Ein SVR12 bzw. SVR24 wurde in der Studie 1116 unter LDV/SOF von 78 von 80 (97,5 %) therapienaiven Patientinnen und Patienten erreicht (Tabelle 14). Für 2 von 80 (2,5 %) Patientinnen und Patienten lagen laut Angaben des pU zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Daten zu SVR12 bzw. SVR24 vor, da sie während der Nachbeobachtungszeit keine Visiten absolvierten und somit im Dossier als Lost-to-Follow-up beschrieben wurden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa beschreibt der pU, dass weniger als 60 % der Jugendlichen mit CHC des Genotyps 1 ein SVR erreichen. Der pU verweist dabei auf ausgewählte Studien [5-7]. Inwiefern die vom pU genannte SVR-Raten

von < 60 % durch systematisch recherchierte Evidenz bestätigt werden können, ist unklar. In Anbetracht der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen [8-12] ist allerdings davon auszugehen, dass derzeit keine Evidenz existiert, die für Ribavirin + Peginterferon alfa vergleichbar hohe SVR-Raten zeigt, wie die Raten, die unter LDV/SOF in der Studie 1116 beobachtet wurden (siehe Tabelle 14). Für das SVR ist somit von einem Vorteil von LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa auszugehen, dessen Größenordnung nicht bestimmt werden kann.

Für die Bewertung des Schadenpotenzials legt der pU ebenfalls keine Daten für einen Vergleich von LDV/SOF mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa vor. Allerdings traten, wie in Abschnitt 2.4.2.1 beschrieben, unter LDV/SOF in der gesamten Gruppe 1 der Studie 1116 und damit auch bei therapie-naiven Jugendlichen weder Todesfälle noch SUE oder Abbrüche wegen UE auf (jeweils 0 %; siehe Tabelle 14). Aus Sicht des pU ergibt sich für die Nebenwirkungen der Zusatznutzen von LDV/SOF per se aus der Vermeidung von interferoninduzierten Nebenwirkungen. Der pU verweist hierzu auf ausgewählte, nicht systematisch recherchierte Studien [5-7,13-19].

Die Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von LDV/SOF im Vergleich zu Ribavirin + Peginterferon alfa für UE auf Grundlage der vom pU selektiv vorgelegten Daten ist nicht sachgerecht. So traten beispielsweise in der größten vom pU genannten Studie mit 107 Kindern und Jugendlichen (Wirth 2010 [6]) unter der Gabe von Ribavirin + Peginterferon alfa ebenfalls keine SUE oder Todesfälle auf. Lediglich 1 Patientin oder Patient brach die Studienbehandlung wegen UE ab. In Anbetracht der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen [8-12] ist allerdings davon auszugehen, dass das Schadenspotenzial von LDV/SOF zumindest nicht höher als das von Ribavirin + Peginterferon alfa ist.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1116 nicht geplant war.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 97,5 % und Auftreten von SUE bei 0 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF möglich. Unter Berücksichtigung der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen [8-12] ist zum einen davon auszugehen, dass für Ribavirin + Peginterferon alfa keine vergleichbar hohen SVR-Raten wie unter LDV/SOF vorliegen. Zum anderen ist für das Schadenspotenzial von LDV/SOF anzunehmen, dass dieses zumindest nicht höher als das von Ribavirin + Peginterferon alfa ist.

Auf Basis der verfügbaren Daten können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

In der Gesamtabwägung ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 1 im Vergleich zu Ribavirin + Peginterferon alfa.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

### Genotypen 3, 4, 5 und 6

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit CHC der Genotypen 3, 4, 5 und 6 legt der pU keine Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen nicht belegt.

### 2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1<sup>b</sup></li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6</li> </ul>	Best supportive Care (BSC) <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1<sup>b</sup></li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6</li> </ul>	Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa <sup>d</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: In die Studie 1116 wurden ausschließlich Jugendliche mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden.  c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  d: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis A-Virus; HBV: Hepatitis B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Zusammenfassend gibt es für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 1 jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

Für Jugendliche mit CHC Genotypen 3, 4, 5 und 6 gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht mit Ausnahme der Einschätzung zu Jugendlichen mit CHC Genotyp 3 nicht der Einschätzung des pU. Der pU leitet für LDV/SOF bei vorbehandelten und therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 1 einen Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen ab. Für Jugendliche mit den Genotypen 4, 5 und 6 beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.5 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort study to investigate the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination in adolescents and children with chronic HCV-infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.10.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003578-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17).

Gilead Sciences. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination +/- ribavirin in adolescents and children with chronic HCV-infection: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 31.08.2017 [Zugriff: 11.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182>.

Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort study to investigate the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination +/- ribavirin in adolescents and children with chronic HCV-Infection: study GS-US-337-1116; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Er benennt für vorbehandelte Jugendliche BSC und für therapienaive Jugendliche die Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa als Vergleichstherapie.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Festlegung des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls gefolgt.

### **2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Fixkombination LDV/SOF bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 bei Patienten ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie bei Patientinnen und Patienten nach Lebertransplantation und für die Behandlung der CHC vom Genotyp 3 bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und / oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es sollen RCT eingeschlossen werden. Werden bei der Recherche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht. Dabei sollen, wenn verfügbar, patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, UE und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Bewertung herangezogen werden.

Der pU teilt, entsprechend der Festlegung des G-BA, die oben genannte Patientenpopulation in 2 Fragestellungen auf: therapienaive und vorbehandelte Jugendliche.

Die Ein- und Ausschlusskriterien formuliert der pU getrennt für randomisierte und nicht randomisierte Studien. Bei den Letzteren legt der pU keine Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichstherapie fest.

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird gefolgt. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass der pU bei der Beschreibung der jeweiligen Dosierungen der Intervention nicht die zulassungsrelevante Patientengruppe mit CHC mit Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und / oder Versagen einer vorherigen Behandlung benennt, sondern die entsprechende



Patientengruppe mit dekompensierter Zirrhose. Dies ist jedoch ohne Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung.

### **2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt die Bewertung der Verzerrungsaspekte bei der eingeschlossenen nicht vergleichenden Studie 1116 auf Studien- und Endpunktebene. Da eine Bewertung von Verzerrungspotenzial bei nicht vergleichenden Studien nicht sinnvoll ist, wird auf die Kommentierung dieses Vorgehens des pU verzichtet.

#### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, dass die Beschreibung von Design und Charakteristika der eingeschlossenen Studien anhand des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements Items 2b bis 14 erfolgte und der Patientenfluss mittels CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E dargestellt wird. Da der pU eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie zur Bewertung heranzieht, gibt er an, dass Kriterien bezüglich der Randomisierung als nicht zutreffend gekennzeichnet werden. Der pU gibt an, dass das Transparent-Reporting-of-Evaluations-with-Non-Randomized-Design(TREND)-Statement auf dem CONSORT-Statement basiert und daher davon ausgegangen wird, dass nicht randomisierte Studien adäquat mittels des CONSORT-Statements beschrieben werden können. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

#### ***Patientencharakteristika***

Die vom pU aufgeführten Merkmale sind für die Charakterisierung der Patientenpopulation umfassend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die eingeschlossene Studie die Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie, HCV-Subgenotyp, Zirrhosestatus, HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn, Ansprechen auf Vortherapie und Zahl der Patientinnen und Patienten mit Therapie- und Studienabbruch dargestellt.

### ***Endpunkte***

Der pU nennt die von ihm für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte und beschreibt, warum diese aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.6.2.7.2 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Der pU macht in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) keine Angaben zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche), da die genannten Analysen für die eingeschlossene nicht vergleichende Studie 1116 nicht durchgeführt wurden.

### **2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [20,21].

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante Studie.

### **Weitere Untersuchungen**

Da der pU keine RCT zu LDV/SOF identifiziert, führt er eine zusätzliche Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien mit LDV/SOF durch.

### ***Studienliste des pU***

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

### ***Bibliografische Recherche***

Zur Identifizierung nicht randomisierter Studien hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu LDV/SOF durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Zur Identifizierung nicht randomisierter Studien hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu LDV/SOF durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [20,21].

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen zu LDV/SOF ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine zusätzliche relevante Studie.

### **2.6.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.2.3.1) des Dossiers.

## **Fragestellung 1 und 2 – vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC**

### ***Genotyp 1***

Der pU hat im Anwendungsgebiet keine RCT zu LDV/SOF bei Jugendlichen für einen direkten oder indirekten Vergleich eingeschlossen und auch keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt.

Die Suche des pU nach weiteren Untersuchungen ergab die Studie 1116. Es handelt sich dabei um eine noch laufende einarmige, offene Studie mit LDV/SOF mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC. Gemäß den Studienunterlagen werden die Daten getrennt für Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren (Gruppe 1) und Kinder von 3 bis < 12 Jahren (Gruppe 2) ausgewertet.

Der pU schließt für beide Fragestellungen – vorbehandelte und therapienaive Jugendliche – die Studie 1116 in die Bewertung ein und leitet auf ihrer Grundlage für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen ab (siehe 2.6.2.8.2). Daten zur Vergleichstherapie legt der pU nicht vor. Einen indirekten Vergleich strebt der pU nicht an und begründet dies mit dem Fehlen eines Brückenkomparators.

In der vorliegenden Bewertung wird die vom pU eingeschlossene einarmige Studie 1116 herangezogen. Dies ist darin begründet, dass in der vorliegenden besonderen Situation auf Grundlage dieser Studie und der weiteren besonderen Datenkonstellation Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF getroffen werden können. Für die Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1.

### ***Genotyp 3, 4, 5 und 6***

Für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC mit Genotyp 3, 4, 5 oder 6 legt der pU keine Studien mit LDV/SOF vor. Mit Ausnahme des Genotyp 3 leitet der pU für die weiteren Genotypen 4, 5 und 6 dennoch einen Zusatznutzen ab (siehe 2.6.2.8.2).

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für vorbehandelte oder therapienaive Jugendliche mit CHC sowohl mit Genotyp 3 als auch mit Genotyp 4, 5 oder 6 jeweils kein Zusatznutzen abgeleitet.

#### **2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Im Dossier des pU wurden keine RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von LDV/SOF herangezogen.

#### **2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von LDV/SOF herangezogen.

#### **2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von LDV/SOF herangezogen.

#### **2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

##### **2.6.2.7.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und den Patientencharakteristika der Studie 1116 sind weitgehend ausreichend.

#### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU beschreibt mit Verweis auf [22], dass die Anzahl der gemeldeten Neuinfektionen laut Robert Koch-Institut (RKI) seit dem Jahr 2000 in Deutschland bei beiden Geschlechtern fast identisch ist, wobei es wechselnd mehr weibliche oder mehr männliche Jugendliche betrifft [23]. Er gibt an, dass in der Studie 1116 der Anteil der weiblichen Jugendlichen mit 63 % etwas höher als der der männlichen war. Jedoch liege die Geschlechterverteilung in der Studie 1116 in einer vergleichbaren Größenordnung wie die von Robert Koch-Institut über die letzten Jahre gemeldeten Zahlen.

Die Tatsache, dass die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie 1116 (84 %) über eine vertikale Infektionsübertragung infiziert wurden, entspricht aus Sicht des pU den Angaben in der Leitlinie zum wesentlichen Übertragungsweg bei Kindern in Deutschland. Der pU gibt an, dass bei Jugendlichen intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen würden [24].

Auch der Anteil an weißen Patientinnen und Patienten in der Studie 1116 (90 %) entspricht laut pU den Bevölkerungsanteilen in Deutschland.

Zusammenfassend schließt der pU, dass von einer Übertragbarkeit der Studiendaten von Studie 1116 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei.

Der pU legt keine weiteren Daten zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Die vorliegenden Angaben des pU sind weitgehend sachgerecht. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

#### **2.6.2.7.2 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

##### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU legt Auswertungen für Todesfälle vor, die von Studieneinschluss bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase für SUE erhoben wurden. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung für den Endpunkt Gesamtmortalität herangezogen.

##### ***Morbidität***

- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR): eingeschlossen

Den Endpunkt SVR betrachtet der pU als einen patientenrelevanten Endpunkt und zieht die Ergebnisse in seine Bewertung ein. Der pU erläutert, dass das Erreichen eines SVR mit dem Rückgang der CHC-assoziierten Mortalität und Morbidität sowie der daraus resultierenden Reduktion des Risikos für die zirrroseassoziierten Komplikationen (portale Hypertension, Aszites sowie hepatozelluläres Karzinom [HCC]) verbunden ist. Des Weiteren werde durch die Eliminierung des HCV das Risiko einer Dekompensation der Leber und der Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes signifikant verringert. Auch gehe eine Verbesserung der Lebensqualität mit dem Erreichen des SVR einher [25-27]. Darüber hinaus argumentiert der pU, dass der G-BA SVR in früheren Verfahren als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt hat [28-35].

Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz des SVR wird nicht gefolgt. Die vom pU dargelegten Ausführungen beschreiben die Eigenschaft eines Surrogats, Effekte auf einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt durch Effekte auf einen anderen Endpunkt zu erklären. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das SVR für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose nicht als direkt patientenrelevanter Endpunkt, sondern ein für Erwachsene ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt HCC

bewertet. Da diese Einschätzung auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht, ist sie mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden.

Für Patientinnen und Patienten mit dekompensierter Zirrhose stellt SVR kein ausreichend valides Surrogat dar. Solche Patienten wurden jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht betrachtet. Zur ausführlichen Begründung der Validität des Surrogats siehe die Nutzenbewertung zu Boceprevir [8].

Da Daten zu SVR12 und SV24 vorliegen, werden beide zur Bewertung herangezogen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 1116 mit dem Instrument Pediatric Quality of Life Inventor v4.0 Short Form 15 erhoben. Angaben zur Validität dieses Fragebogens legt der pU nicht vor. Der pU zieht den Endpunkt allerdings nicht zur Bewertung heran, da die Auswertung von Daten zu gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vom pU vorgelegten Interimsanalyse vom 16.06.2016 nicht geplant war. Seit Ende September 2017 sind die Ergebnisse dieses Endpunkts jedoch publiziert [36].

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- Spezifische UE: nicht eingeschlossen

Der pU legt Daten zu SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und psychiatrische Erkrankungen sowie zu PT Anämie und Exanthem vor und bezeichnet diese als weitere UE von Interesse. Der pU gibt an, dass er diese UE aus Konsistenzgründen darstellt, da sie bereits in den Dossiers zu SOF und LDV/SOF für Erwachsene als UE von Interesse definiert waren [37,38].

Es ist unklar, inwieweit die vom pU vorgelegte Auswahl die vollständige Darstellung relevanter spezifischer UE sicherstellt. Zudem werden aufgrund der vorliegenden Datensituation, insbesondere der fehlenden aussagekräftigen Daten zu spezifischen UE unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die Ergebnisse spezifischer UE in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

## **2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

### **2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Im Abschnitt 4.4.1 seines Dossiers diskutiert der pU, inwiefern in seiner Bewertung eine besondere Fallkonstellation vorliegt, die eine Ableitung des Zusatznutzens aus nicht vergleichender Evidenz rechtfertigt. Als Argumentation verweist der pU auf Aussagen des G-BA in früheren Verfahren im Anwendungsgebiet HCV, in denen der G-BA Zusatznutzen auf Basis einzelner Studienarme bewertet hat [28,33,35,39].

Die Studie 1116 wird trotz fehlender Daten zur Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF herangezogen. Die Begründung ist Abschnitt 2.4.2 zu entnehmen.

### **2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

#### **Therapienaive und vorbehandelte Jugendliche mit CHC mit Genotyp 1**

Für Jugendliche mit einer CHC Genotyp 1, unabhängig vom Behandlungsstatus beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Für vorbehandelte Jugendliche gibt der pU mit Verweis auf den Beschluss des G-BA zu LDV/SOF bei Erwachsenen [28] an, dass eine Viruselimination unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC unwahrscheinlich ist und nur in seltenen Einzelfällen auftritt. Dem stellt der pU die SVR12-Rate von 100 % unter LDV/SOF in der Studie 1116 gegenüber. Der pU weist zudem auf ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil von LDV/SOF hin.

Dem pU wird insofern gefolgt, als in Anbetracht der vorliegenden Daten zu SVR-Raten und Nebenwirkungen von LDV/SOF in dieser besonderen Datenkonstellation für vorbehandelte Jugendliche ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird. Allerdings ist die Größenordnung dieses Vorteils auf Basis der vorgelegten Datenlage nicht bestimmbar. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist somit nicht quantifizierbar.

Für therapienaive Patientinnen und Patienten begründet der pU den Zusatznutzen von LDV/SOF mit der Gegenüberstellung der SVR12-Raten unter der Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa (< 60 %) mit den SVR Raten unter LDV/SOF in der Studie 1116 (96,3 % [Angaben aus der Interimsanalyse vom 16.06.2016]). Die Angaben des pU zu



Ribavirin + Peginterferon alfa beruhen dabei auf Daten aus nicht systematisch identifizierten Publikationen. Neben diesem Nutzensvorteil von LDV/SOF besteht aus Sicht des pU zudem ein Vorteil im Schadenspotenzial, der sich aus der Vermeidung der Nebenwirkungen einer interferonhaltigen Therapie ergebe. Zur Beschreibung von interferoninduzierten Nebenwirkungen referenziert der pU mehrere, ebenfalls nicht systematisch recherchierte Studien [5-7,13-19].

Die Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von LDV/SOF im Vergleich zu Ribavirin + Peginterferon alfa bei Schadenspotenzial auf Grundlage der selektiv vorgelegten Daten ist nicht sachgerecht. Beispielsweise in der größten vom pU genannten Studie Wirth 2010 [6] traten unter Ribavirin + Peginterferon alfa UE in einer ähnlichen Größenordnung wie unter LDV/SOF in der Studie 1116 auf.

Hinzu kommt, dass bei 57 % der Patientinnen und Patienten in der 1116 Studie der Zirrhosestatus unbekannt ist. Für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose wäre laut Fachinformation [3] gegebenenfalls eine zusätzliche Behandlung mit Ribavirin oder eine längere Behandlung über 24 Wochen (in der Studie 1116 waren es 12 Wochen) angezeigt. Somit sind die in der Studie 1116 beobachteten UE potenziell unterschätzt.

Weitere Angaben zur Begründung der Aussagen zum Zusatznutzen sind Abschnitt 2.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

In Anbetracht des Vorteils von LDV/SOF bei SVR-Raten wird in dieser besonderen Datenkonstellation für therapie-naive Jugendliche ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet. Allerdings ist die Größenordnung dieses Vorteils auf Basis der vorgelegten Datenlage nicht bestimmbar. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist somit nicht quantifizierbar.

### **Therapie-naive und vorbehandelte Jugendliche mit CHC mit Genotypen 3, 4, 5 und 6**

Für Jugendliche mit CHC mit den Genotypen 4, 5 und 6 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Für Jugendliche mit CHC mit Genotyp 3 beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.

Der pU verweist dabei auf das Vorgehen der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency [EMA]) im Rahmen der Zulassungserweiterung von LDV/SOF, die aufgrund der identischen Erkrankungsursache, der Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes und der Pharmakokinetik von einer Übertragbarkeit der Daten zu LDV/SOF von Erwachsenen auf Jugendliche ausgehe [40].

Für den Genotyp 4 merkt der pU zudem an, dass der Zusatznutzen von LDV/SOF für Erwachsene vom G-BA bereits bestätigt worden sei. Vor dem Hintergrund der Vergleichbarkeit von Erkrankungsursache, Krankheitsbild, Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit sei dieser für Erwachsene mit CHC mit Genotyp 4 festgestellte Zusatznutzen bei identischer zweckmäßiger Vergleichstherapie auf die therapie-naiven Jugendlichen übertragbar [28].

Für Jugendliche mit CHC Genotypen 5 und 6 sieht der pU den Zusatznutzen zudem als implizit gegeben an, weil der G-BA im Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir bei Erwachsenen LDV/SOF als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hatte [39].

Der Argumentation des pU und seiner Einschätzung hinsichtlich des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Jugendlichen mit CHC mit Genotypen 4, 5 und 6 wird nicht gefolgt, da er keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlegt.

### **2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von LDV/SOF eingesetzt.

#### **2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von LDV/SOF herangezogen.

Der pU weist jedoch auf die von ihm herangezogene nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie 1116 hin und erläutert, dass eine besonders gelagerte Fallkonstellation vorliegt, die eine Bewertungsentscheidung auf Grundlage dieser Studie rechtfertigt.

Die Studie 1116 wird trotz fehlender systematisch zusammengestellter Daten zur Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF herangezogen. Die Begründung ist Abschnitt 2.4.2 zu entnehmen.

#### **2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, das SVR als patientenrelevanten Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch das HCV einzuschließen. Da SVR von G-BA in früheren Verfahren als patientenrelevant anerkannt wurde, ist der Endpunkt laut pU nicht als Surrogatendpunkt zu betrachten.

Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. SVR wird in der vorliegenden Bewertung als ein für Erwachsene ausreichend valides Surrogat für HCC betrachtet. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.7.2.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) als jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer chronischen Hepatitis C(CHC)-Virusinfektion [3]. Die Zielpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 sowie Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und / oder Versagen einer vorherigen Behandlung.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht für Kinder und Jugendliche ein therapeutischer Bedarf an erheblich wirksameren Therapien mit deutlich verbesserten Nebenwirkungsprofilen.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [41], die in den Jahren 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, wird die HCV-Antikörper-Prävalenz von Erwachsenen auf 0,3 % (0,1 % bis 0,5 %) geschätzt.

Der pU weist daraufhin, dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher ist. In der DEGS1-Studie [41], die in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurde, sind spezifische Patienten- und Risikogruppen (z. B. Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten oder intravenöse Drogenkonsumenten) unterrepräsentiert.

Um eine mögliche Unterschätzung zu adressieren, geht der pU für die weitere Berechnung von einer HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % aus. Diese Prävalenz überträgt der pU auf Jugendliche. Außerdem ermittelt der pU eine Spanne der HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,05 % bis 0,8 % [42-47].

Im Weiteren geht der pU davon aus, dass nur diagnostizierte Fälle für eine Behandlung zur Verfügung stehen und setzt die Diagnoserate mit 46 % an [48-50]. Er hebt hervor, dass die Diagnoserate mit „erheblichen Unsicherheiten“ verbunden ist.

Die Anzahl der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren schätzt der pU auf 4,5 Millionen [51]. Unter Zugrundelegung der oben genannten Prävalenzraten ergeben sich laut pU 8280 (1035 bis 16 560) diagnostizierte jugendliche Patientinnen und Patienten mit CHC in

Deutschland. Der pU erläutert, dass die so ermittelte Anzahl jene bereits geheilten Patientinnen und Patienten einschließt.

Um die bereits geheilten Patientinnen und Patienten vom Patientenpool abzuziehen, geht der pU über mehrere Schritte vor:

i) Zunächst unterteilt der pU die diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit CHC nach Genotyp. Dafür legt er für den Anteil der Genotypen 1 bis 4 die Publikationen von Ross et al. (2000) [52], Schröter et al. (2002) [53] und Wirth et al. (2005) [13], die unter anderem Jugendliche eingeschlossen haben, sowie für den Anteil der Genotypen 5 und 6 die Publikation von Hüppe et al. (2008) [54] zugrunde. Daraus ergeben sich folgende Anteile: Genotyp 1 = 78 %, Genotyp 3 = 15,3 %, Genotyp 4 = 3,4 %, Genotyp 5 = 0,1 % und Genotyp 6 = 0,1 % (siehe Tabelle 16).

ii) Anschließend werden anhand der Publikation von Bortolotti et al. (2008) [55] Patientinnen und Patienten nach dem Behandlungsstatus (therapienaiv 76,6 % vs. vorbehandelt 23,4 %) unterteilt.

iii) Die geheilten Patientinnen und Patienten werden vom Patientenpool abgezogen. Die Heilungsquote von Peginterferon (peg-IFN) + Ribavirin (RBV) variiert je nach Genotyp. Die vom pU angesetzten Heilungsquoten für Genotyp 1, 3 und 4 basieren auf Publikationen von Wirth et al. (2005) [13], Jara et al. (2008) [17], Wirth et al. (2010) [6], Schwarz et al. (2011) [15] und Sokal et al. (2010) [19]. Für Genotyp 5 und 6 findet der pU keine Angaben, weshalb er die gleiche Heilungsquote wie bei Genotyp 1 annimmt.

Tabelle 16: Zwischenschritte zum Herausrechnen von erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten

	<b>Genotyp 1</b>	<b>Genotyp 2</b>	<b>Genotyp 3</b>	<b>Genotyp 4</b>	<b>Genotyp 5</b>	<b>Genotyp 6</b>
Anteil (%), davon	78	–	15,3	3,4	0,1	0,1
therapienaiv (%)	76,6	–	76,6	76,6	76,6	76,6
vorbehandelt mit peg-IFN + RBV (%), davon	23,4	–	23,4	23,4	23,4	23,4
Erfolg (%)	50,2	–	92,4	43,3	50,2	50,2
Versagerquote (%)	49,8	–	7,6	56,7	49,8	49,8
Rekonstruktion der Angaben des pU peg-IFN: Peginterferon; RBV: Ribavirin						

iv) Dadurch, dass LDV/SOF für therapienaive Patientinnen und Patienten vom Genotyp 3 ohne Zirrhose nicht zugelassen ist, wird diese Patientengruppe ebenfalls abgezogen. Unabhängig vom Genotyp und Behandlungsstatus teilt der pU die Patientengruppen nach dem Zirrhosestatus (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) auf. Basierend auf die Publikationen von Hüppe et al. (2008) [54] und Hüppe et al. (2016) [56] ermittelt er einen gewichteten Anteil von 95,4 % für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose und 4,6 % für

Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose. Diese Anteile gelten zwar für Erwachsene, werden aber durch den pU in Ermangelung valider Daten auf Jugendliche übertragen.

Weiterhin schätzt der pU den GKV-Anteil auf 87,5 % [51,57]. Somit errechnet der pU 4567 (571 bis 9134) therapienaive – darunter 4328 (541 bis 8656) mit Genotyp 1 und 240 (31 bis 477) mit Genotyp 3, 4, 5 oder 6 – und 713 (89 bis 1426) vorbehandelte – darunter 659 (82 bis 1318) mit Genotyp 1 und 55 (6 bis 108) mit Genotyp 3, 4, 5 oder 6 – GKV-Patienten.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von 5280 (660 bis 10 560) Patientinnen und Patienten aus. Diese Angaben sind mit großer Unsicherheit versehen. Im Folgenden wird auf kritische Stellen hingewiesen:

Der pU geht von einer HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % (0,05 % bis 0,8 %) aus [42-47], ohne die Quellen zu analysieren und zu diskutieren. In der Publikation von Gerner et al. (2006) [42] wurde eine Querschnittserhebung durchgeführt, in der 2000 Kinder und Jugendliche (Durchschnittsalter: 8,1 Jahre; Minimum: 7 Monate; Maximum: 17,5 Jahre) in der Kinderklinik Wuppertal auf HCV-Antikörper getestet wurden. Eine HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,8 % wurde berichtet. Bei den anderen Publikationen [43-47] handelt es sich nicht um eine epidemiologische Studie. Die in der Einleitung stehenden Angaben zur Prävalenz beziehen sich auf einen internationalen Kontext und werden auf andere Quelle referenziert. Durch die breite Spanne (0,05 % bis 0,8 %) wird die Unsicherheit der HCV-Antikörper-Prävalenz bei Jugendlichen allerdings zum Ausdruck gebracht.

Den Basiswert für die HCV-Antikörper-Prävalenz setzt der pU analog zu den Erwachsenen mit 0,4 % an. Jedoch ist es fraglich, inwiefern dieser Anteil von Erwachsenen auf Jugendliche übertragbar ist, wenn man davon ausgeht, dass ein Hauptübertragungsweg auf Kinder und Jugendliche durch die Mutter erfolgt. Eine Metaanalyse [58] zeigt, dass die Mutter-Kind-Übertragung bei Müttern bei 4,2 % bis 15,2 % liegt, je nachdem, ob eine HIV-Koinfektion vorliegt. Eine deutsche Studie [59] zeigt, dass die Mutter-Kind-Übertragung bei 3,3 % (3 von 90 Kindern) liegt. Zudem liefert der pU eine Quelle des RKI [60] mit den gemeldeten HCV-Fällen in der zu betrachtenden Altersgruppe (12 bis 17 Jahre) der Jahre 2001 bis 2016. Eine Abnahme der gemeldeten HCV-Fälle ist zu verzeichnen: von 118 im Jahr 2001 auf 21 im Jahr 2016. Die Anzahl der Fälle variiert zwischen 17 und 25 im Zeitraum 2012 bis 2016. Ausgehend von den geringen gemeldeten HCV-Fällen dürfte die Prävalenz nicht hoch sein. Daher scheint insgesamt eine Prävalenz von 0,4 % überschätzt zu sein.

Des Weiteren setzt der pU die Diagnoserate mit 46 % an. Diese Diagnoserate ist der Anteil der diagnostizierten Fälle mit Antikörpernachweis bezogen auf alle HCV-Antikörper-positiven Fälle. Aus den zitierten Quellen [48-50] ist die Diagnoserate von 46 % bezogen auf HCV-Antikörper-positiven Fälle jedoch nicht ableitbar. Alle 3 Quellen [48-50] weisen lediglich eine Diagnoserate auf Basis des HCV-RNA-Nachweises aus.

Ad i) Die Genotyp-Anteile entnimmt der pU den Publikationen von Ross et al. (2000) [52], Schröter et al. (2002) [53], Wirth et al. (2005) [13], und Hüppe et al. (2008) [54]. Die ersten 3 Studien wurden zwar in Deutschland durchgeführt, aber die jeweilige Stichprobe ist klein. Außerdem entspricht das Alter der untersuchten Patientenpopulationen nicht dem zugelassenen Alter laut Fachinformation. So waren z. B. in der Publikation von Wirth et al. (2005) [13] 62 Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren (Durchschnittsalter 10,6 Jahre) eingeschlossen. Da in diesen 3 Studien die Genotypen 5 und 6 kaum vertreten waren, überträgt der pU die Anteile von Erwachsenen [54] auf Jugendliche. Es ist fraglich, inwiefern diese Anteile tatsächlich übertragbar sind.

Ad ii) Das Verhältnis von therapienaiven zu vorbehandelten Patientinnen und Patienten entnimmt der pU der Publikation von Bortolotti et al. (2008) [55]. In der Studie wurden zwischen 1998 und 2005 insgesamt 504 Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 16 Jahren in Italien eingeschlossen. Es ist fraglich, inwiefern das Verhältnis auf Deutschland und auch auf die hier untersuchte Altersgruppe (12 bis 17 Jahre) übertragbar ist.

Ad iii) Die vom pU angesetzten Heilungsquoten je nach Genotyp basieren auf Publikationen von Wirth et al. (2005) [13], Jara et al. (2008) [17], Wirth et al. (2010) [6], Schwarz et al. (2011) [15] und Sokal et al. (2010) [19]. Die Stichprobe in der jeweiligen Studie ist klein. Der pU zieht die durch peg-IFN + RBV erfolgreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten von allen vorbehandelten Patientinnen und Patienten ab. Dies ist nachvollziehbar. Die spontan geheilten therapienaiven Patientinnen und Patienten (sowohl HCV-Antikörper positiv als auch HCV-RNA negativ) berücksichtigt er jedoch nicht in seiner Berechnung.

Ad iv) In der Publikation von Hüppe et al. (2008) [54] und Hüppe et al. (2016) haben jeweils 5,4 % und 15,7 % der Patientinnen und Patienten eine Zirrhose. Der vom pU ermittelte gewichtete Anteil von 4,6 % für Patientinnen und Patienten kann daher, wenn man die oben genannten Publikationen betrachtet, eine Unterschätzung darstellen. Allerdings ist es fraglich, inwiefern dieser Anteil von Erwachsenen auf Jugendliche übertragbar ist.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sowie zu entsprechenden Patientengruppen, sind rechnerisch nachvollziehbar, aber aufgrund von methodischen Schwächen und einzelner nicht nachvollziehbaren Angaben mit Unsicherheit versehen. Der Unsicherheit wird mit einer breiten Spanne (660 bis 10 560 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) Rechnung getragen. Dennoch scheint der Basiswert von 5280 überschätzt zu sein, wenn angenommen wird, dass die zugrunde liegende Basisprävalenz von 0,4 % zu hoch ist. Die Aufteilung in therapienaive und vorbehandelte Populationen (76,6 % vs. 23,4 %) ist ebenfalls unsicher aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit von Italien auf Deutschland und auch auf die hier untersuchte Altersgruppe (12 bis 17 Jahre). Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU gibt an, dass insbesondere aufgrund hoher Raten des dauerhaften virologischen Ansprechens keine Zunahme der Prävalenz zu erwarten ist.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4.3 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,61-63].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,61-64].

Peginterferon (peg-IFN) wird körperoberflächenabhängig und Ribavirin (RBV) wird gewichtsabhängig verabreicht. Um die Dosierung zu ermitteln, zieht der pU die Ergebnisse eines Kinder- und Jugendgesundheits surveys des Bundesgesundheitsblatts [65] heran. Die 12-Jährigen haben ein Gewicht von durchschnittlich 48,8 kg und eine Körperoberfläche von durchschnittlich 1,46 m<sup>2</sup>. Die 17-Jährigen haben ein Gewicht von durchschnittlich 66,7 kg und eine Körperoberfläche von durchschnittlich 1,78 m<sup>2</sup>. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der pU setzt eine Untergrenze von 600 mg RBV pro Tag bei peg-IFN-2b + RBV an, mit einem Verweis auf die Fachinformation von RBV (Copegus) [61]. Dort findet die Untergrenze keine Entsprechung. In einer anderen Fachinformation von RBV (Rebetol) [64] findet sich jedoch die Untergrenze in Höhe von 600 mg RBV pro Tag wieder.

#### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von LDV/SOF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Tabelle vom 15.06.2017 wieder. Es ist zu bemängeln, dass für RBV nicht die wirtschaftlichste Packung zugrunde gelegt wird.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt Kosten für eine HCV-RNA-Bestimmung ausschließlich für peg-IFN-2a + RBV (48 Wochen) und peg-IFN-2b + RBV (52 Wochen) an. Für peg-IFN-2a + RBV (24 Wochen) und peg-IFN-2b + RBV (24 Wochen) gibt er hingegen keine Kosten für eine HCV-RNA-Bestimmung an. Da bei dem Regime peg-IFN-2a + RBV nach 24 Wochen [62] und bei dem Regime peg-IFN-2a + RBV nach 12 bzw. 24 Wochen [63] das virologische Ansprechen beurteilt wird, sind Kosten für eine HCV-RNA-Bestimmung auch bei diesen beiden Regimen anzusetzen.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von LDV/SOF sind nachvollziehbar und plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass im Jahr 2017 ca. 70 %, 2018 ca. 60 % und 2019 ca. 50 % der medikamentös behandelten Jugendlichen mit CHC LDV/SOF erhalten.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sowie zu entsprechenden Patientengruppen, sind rechnerisch nachvollziehbar, aber aufgrund von methodischen Schwächen und einzelner nicht nachvollziehbaren Angaben mit Unsicherheit versehen. Der Unsicherheit wird mit einer breiten Spanne (660 bis 10 560 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) Rechnung getragen. Dennoch scheint der Basiswert von 5280 überschätzt zu sein, wenn angenommen wird, dass die zugrunde liegende Basisprävalenz von 0,4 % zu hoch ist. Die Aufteilung in therapienaive und vorbehandelte Populationen (76,6 % vs. 23,4 %) ist ebenfalls unsicher aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit von Italien auf Deutschland und auch auf die hier untersuchte Altersgruppe (12 bis 17 Jahre). Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von LDV/SOF sind nachvollziehbar und plausibel. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

LDV/SOF wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von LDV/SOF für die verschiedenen CHC-Genotypen in Abhängigkeit vom Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus durchgeführt.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1<sup>b</sup></li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6</li> </ul>	Best supportive Care (BSC) <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1<sup>b</sup></li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6</li> </ul>	Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa <sup>d</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: In die Studie 1116 wurden ausschließlich Jugendliche mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden.  
c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
d: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.  
BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis A-Virus; HBV: Hepatitis B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Ledipasvir/ Sofosbuvir	Gesamt	5280 (660–10 560)	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sowie zu entsprechenden Patientengruppen, sind rechnerisch nachvollziehbar, aber aufgrund von methodischen Schwächen und einzelnen nicht nachvollziehbaren Angaben mit Unsicherheit versehen. Der Unsicherheit wird mit einer breiten Spanne (660 bis 10 560 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) Rechnung getragen. Dennoch scheint der Basiswert von 5280 überschätzt zu sein, wenn angenommen wird, dass die zugrunde liegende Basisprävalenz von 0,4 % zu hoch ist. Die Aufteilung in therapienaive und vorbehandelte Populationen (76,6 % vs. 23,4 %) ist ebenfalls unsicher aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit von Italien auf Deutschland und auch auf die hier untersuchte Altersgruppe (12 bis 17 Jahre). Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.
	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C	713 (89–1426)	
	Genotyp 1	659 (82–1318)	
	Genotyp 3, 4, 5, 6	55 (6–108)	
	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C	4567 (571–9134)	
	Genotyp 1	4328 (541–8656)	
Genotyp 3, 4, 5, 6	240 (31–477)		
a: Angaben des pU, gerundete Werte GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
LDV/SOF ± RBV	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C	52 993,38–110 098,11	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von LDV/SOF±RBV und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	
LDV/SOF ± RBV	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C	35 328,92–110 098,11	
Peg-IFN + RBV		6339,69–23 497,76	
a: Angaben des pU BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; peg-IFN: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von LDV/SOF sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung der CHC erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Die empfohlene Dosis entspricht einer Tablette pro Tag (siehe Tabelle 1-16).“*

Tabelle 1-16: Empfohlene Behandlungsdauern für Harvoni®±RBV

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom HCV-GT 1, 4, 5 oder 6</i>	
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 W – Harvoni kann für 8 W bei therapie-naiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni+RBV <sup>a</sup> für 12 W oder Harvoni (ohne RBV) für 24 W – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 W bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Harvoni+RBV <sup>a</sup> für 12 W – Harvoni (ohne RBV) kann für 12 W (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 W (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.
Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni+RBV <sup>a</sup> für 12 W – Harvoni (ohne RBV) kann für 24 W bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.
Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom HCV-GT 3</i>	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni+RBV <sup>a</sup> für 24 W
a: Dosierung von RBV siehe Fachinformation CHC: Chronische Hepatitis C, GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus, RBV: Ribavirin; W: Wochen	

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren vor. Patienten mit einer Hepatitis B-Virus (HBV)-Koinfektion unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von starken P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren sowie von Rosuvastatin, einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor. Wird eine gleichzeitige Anwendung von LDV/SOF mit Amiodaron als notwendig erachtet, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. HIV (humanes Immundefizienzvirus)-koinfizierte Patienten, die neben LDV/SOF eine Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder eine Kombination aus Tenofovirdisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV-Protease-Inhibitor erhalten,

*sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. LDV/SOF sollte nicht von Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden. Bei Patienten, die zusätzlich mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, wird eine engmaschige Überwachung der INR (International Normalized Ratio)-Werte empfohlen. Während der Schwangerschaft oder der Stillzeit wird die Anwendung von LDV/SOF nicht empfohlen.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gilead Sciences International. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Harvoni 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir); Stand der Information; Juli. 2017.
4. Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort study to investigate the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination +/- ribavirin in adolescents and children with chronic HCV-Infection: study GS-US-337-1116; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
5. Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, Yerushalmi B, Zion N, Shaoul R. Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013; 19(7): 1098-1103.
6. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52(4): 501-507.
7. Wisniewska-Ligier M, Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W, Wozniakowska-Gesicka T. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(6): 694-699.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-17 [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 107). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-17\\_Boceprevir\\_Nutzenbewertung\\_gemaess\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-25 [online]. 12.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 115). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-25\\_Telaprevir\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.PDF](https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-05 [online]. 29.04.2014 [Zugriff: 05.05.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 219). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-05\\_Sofosbuvir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-05_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simeprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-18 [online]. 28.08.2014 [Zugriff: 17.09.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 239). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-18\\_Simeprevir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daclatasvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-31 [online]. 27.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 261). URL: [https://www.iqwig.de/download/A14-31\\_Daclatasvir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-31_Daclatasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
13. 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): 1013-1018.
14. El Naghi S, Abdel-Ghaffar TY, El-Karakasy H, Abdel-Aty EF, El-Raziky MS, Allam AA et al. Safety and efficacy of Hansenula-derived pegylated-interferon alpha-2a and ribavirin combination in chronic hepatitis C Egyptian children. *World J Gastroenterol* 2014; 20(16): 4681-4691.
15. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 450-458.e1.
16. Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y et al. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology Res* 2014; 44(10): E38-E44.
17. Jara P, Hierro L, De la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(2): 142-148.
18. Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W. Virologic response to treatment with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in children. *Med Sci Monit* 2010; 16(12): CR616-621.
19. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010; 52(6): 827-831.
20. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-01\\_Arbeitspapier\\_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ledipasvir/Sofosbuvir [online]. 21.05.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2251/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_2014-12-01-D-143\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2251/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_BAnz.pdf).
23. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2015/2016 nach Geschlecht bei Jugendlichen [online]. 03.07.2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
24. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48(2): 289-351.
25. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. Clin Infect Dis 2011; 52(7): 889-900.
26. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012; 308(24): 2584-2593.
27. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(11): 923-930.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V; Ledipasvir/Sofosbuvir [online]. 21.05.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_2014-12-01-D-143\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Boceprevir [online]. 01.03.2012. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01\\_AM-RL-XII\\_Boceprevir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Telaprevir [online]. 29.03.2012. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Telaprevir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf).



31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sofosbuvir [online]. 17.07.2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir\\_2014-02-01-D-091\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf).
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dasabuvir [online]. 16.07.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dasabuvir\\_2015-02-01-D-152\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf).
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir [online]. 16.07.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Ombitasvir-Kombi\\_2015-02-01-D-153\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf).
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Daclatasvir [online]. 19.02.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Daclatasvir\\_2014-09-01-D-129\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf).
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Simeprevir [online]. 20.11.2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20\\_AM-RL-XII\\_Simeprevir\\_2014-06-01-D-113\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf).
36. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with sofosbuvir and ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 27.09.2017 [Epub ahead of print].
37. Gilead Sciences. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; chronische Hepatitis C; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 20.11.2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-714/2014-11-20\\_Modul4A\\_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-714/2014-11-20_Modul4A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf).
38. Gilead Sciences. Sofosbuvir (Sovaldi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; chronische Hepatitis C; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V; Sofosbuvir/Velpatasvir [online]. 05.01.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir-Velpatasvir\\_2016-07-15-D-247\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_2016-07-15-D-247_TrG.pdf).
40. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report; invented name: Harvoni; international non-proprietary name: ledipasvir/sofosbuvir; procedure no. EMEA/H/C/003850/II/0039. 2017.
41. 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): 707-715.
42. 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): 305-308.
43. 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.
44. Lee A, Rajanayagam J, Abdel-Hady M. Chronic hepatitis C infection in children: current treatment and new therapies. J Clin Transl Hepatol 2015; 3(1): 36-41.
45. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis c infection in infants, children, and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(6): 838-855.
46. Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? World J Gastroenterol 2015; 21(38): 10783-10789.
47. Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52(2): 233-237.
48. 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.
49. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2(5): 325-336.
50. Zimmermann R, Kollan C, Ingiliz P, Mauss S, Schmidt D, Bremer V. Real-world treatment for chronic hepatitis C infection in Germany: Analyses from drug prescription data, 2010-2015. J Hepatol 2017; 67(1): 15-22.

51. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Altersaufbau 2016 [online]. [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2>.
52. Ross RS, Viazov S, Renzing-Köhler 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): 122-125.
53. Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller 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): 1866-1868.
54. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol* 2008; 46(1): 34-44.
55. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134(7): 1900-1907.
56. 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): 740-747.
57. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF17 Bund [online]. 03.2017. URL: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Maerz\\_2017.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf).
58. 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): 765-773.
59. S. Polywka, Laufs R. Die vertikale Übertragung des Hepatitis-C-Virus von infizierten Müttern auf ihre Kinder: das Risiko der HCV-Übertragung durch Muttermilch ist gering. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 1999; 42(7): 562-568.
60. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2001-2016 bei Jugendlichen [online]. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
61. Roche Pharma. Fachinformation Copegus 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin); Stand der Information: Januar. 2015.
62. Roche Registration. Fachinformation Pegasys 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a); Stand der Information: Mai. 2017.
63. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation PegIntron 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick Fertigpen (Peginterferon alfa-2b); Stand der Information: Juli. 2015.

64. MSD. Rebetol 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 28.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

65. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50(5-6): 659-669.

**Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

Tabelle 20: Häufige UE (in der SOC und im PT  $\geq 5\%$ ) – Non-RCT, einarmige Studie: Gesamtpopulation (therapienaive und vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 1), LDV/SOF

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	LDV/SOF N = 100
<b>1116</b>	
<b>Gesamtrate UE</b>	71 (71)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (40)
Diarrhoe	14 (14)
Uebelkeit	11 (11)
Erbrechen	11 (11)
Abdominalschmerzen	7 (7)
Schmerzen Oberbauch	7 (7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (17)
Ermuedung	13 (13)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	24 (24)
Nasopharyngitis	7 (7)
Infektion der oberen Atemwege	6 (6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (11)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (30)
Kopfschmerzen	27 (27)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	5 (5)
Dysmenorrhoe	5 (5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (23)
Husten	10 (10)
Schmerzen im Oropharynx	10 (10)
Nasenverstopfung	6 (6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (14)
a: MedDRA Version 18.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

## **Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?