

IQWiG-Berichte – Nr. 582

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-55
Version: 1.0
Stand: 11.01.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.10.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-55

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

Internet: 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
- Gertrud Egger
- Vjollcë Olluri
- Inga Overesch
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Sofosbuvir, Ribavirin, Hepatitis C – Chronische, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02175758

Keywords: Sofosbuvir, Ribavirin, Hepatitis C – Chronic, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02175758

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	16
2.4.2 Ergebnisse	17
2.4.2.1 Fragestellung 1: Vorbehandelte Jugendliche	17
2.4.2.2 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche	20
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	23
2.5 Liste der eingeschlossenen Studien	24
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	25
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	25
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	25
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	25
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	27
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	27
2.6.2.3.2 Studienpool	29
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	30

2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	30
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	30
2.6.2.7.1	Studiendesign und Population.....	30
2.6.2.7.2	Ergebnisse	31
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	33
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	33
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
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.....	35
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	35
3	Kosten der Therapie	36
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	36
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	36
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	36
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	39
3.2.1	Behandlungsdauer	39
3.2.2	Verbrauch	40
3.2.3	Kosten.....	40
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	40
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	40
3.2.6	Versorgungsanteile	40
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	40
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	42
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	42

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	43
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
5	Literatur	47
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	53
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF (+ RBV)	3
Tabelle 3: SOF (+RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF (+ RBV)	9
Tabelle 5: Studienpool – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	13
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	15
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	17
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3, SOF + RBV.....	18
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: Therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3, SOF + RBV	21
Tabelle 13: SOF (+ RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3.....	23
Tabelle 14: Zwischenschritte zum Herausrechnen von erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten	37
Tabelle 15: SOF (+ RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3.....	42
Tabelle 16: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	43
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	44
Tabelle 18: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$) – Non-RCT, 1-armige Studie: Gesamtpopulation (Therapienaive und vorbehandelte Patienten mit CHC Genotyp 2 oder 3), SOF + RBV.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
CHC	chronische Hepatitis C
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
peg-IFN	Peginterferon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
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 Sofosbuvir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.10.2017 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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
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 Sofosbuvir (SOF, in Kombination mit Ribavirin [RBV]) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.10.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 2 oder 3.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten 2 Fragestellungen für die Nutzenbewertung von SOF (+ RBV).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF (+ RBV)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	Best supportive Care (BSC) ^b
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	Kombination aus RBV und peg-IFN alfa ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.
BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; peg-IFN: Peginterferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

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

SOF ist für Jugendliche nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen. Sämtliche Aussagen zur Bewertung des Zusatznutzens beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.

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, 1-armige, offene Studie G334-1112 (im Folgenden als Studie 1112 benannt) herangezogen, in der die Gabe von SOF + RBV bei vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC Genotypen 2 oder 3 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 für die beiden CHC Genotypen 2 oder 3 jeweils der Einschluss von vorbehandelten sowie von therapienaiven Jugendlichen mit CHC geplant. Tatsächlich wurden in die Studie 1112 für Jugendliche mit CHC Genotyp 2 ausschließlich therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Alle Patientinnen und Patienten der Studie 1112 erhielten SOF in einer Dosierung von 1-mal täglich 400 mg in Kombination mit RBV, das gewichtsabhängig dosiert wurde. Abhängig vom Genotyp waren unterschiedliche Therapiedauern vorgesehen: Jugendliche mit CHC Genotyp 2 erhielten SOF + RBV über 12 Wochen und Jugendliche mit CHC Genotyp 3 über 24 Wochen. Die Behandlung erfolgte gemäß den Anforderungen in der Fachinformation von SOF.

Verzerrungspotenzial

Da für die vorliegende Bewertung 1 einarmige Studie 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 Fragestellung 1: vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen liegen Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1112 vor. Daten zum Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC legt der pU nicht vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von SOF (+ RBV) zu treffen.

In der Studie 1112 haben alle (9 von 9 [100 %]) eingeschlossenen vorbehandelten Patientinnen und Patienten (CHC Genotyp 3) das SVR12 bzw. SVR24 unter SOF + RBV erreicht.

Vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 wurden in die Studie 1112 nicht eingeschlossen. Dennoch können Aussagen zum SVR auch für diese Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 getroffen werden. Betrachtet man die SVR-Raten bei Jugendlichen mit CHC Genotyp 3, so sind diese unabhängig von der Vorbehandlung bei therapie-naiven und vorbehandelten Jugendlichen vergleichbar hoch (96,4 % vs. 100 %). Es wird davon ausgegangen, dass diese Vergleichbarkeit der SVR-Raten auch für Jugendliche mit Genotyp 2 besteht. Da alle therapie-naiven Jugendlichen mit Genotyp 2 in der Studie 1112 SVR12 bzw. SVR24 erreichten (100 %), wird auch für vorbehandelte Jugendliche mit Genotyp 2 von hohen SVR-Raten ausgegangen. Die Annahme wird durch Studienergebnisse bei Erwachsenen gestützt. Ergebnisse von Erwachsenen mit CHC Genotyp 2 zeigen, dass sowohl für therapie-naive als auch für vorbehandelte Patientinnen und Patienten jeweils bedeutsam hohe SVR24-Raten vorliegen: therapie-naive Erwachsene 97,1 % und vorbehandelte Erwachsene 86,1 %. Neben den in der Studie 1112 für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 3 beobachteten SVR24-Raten von 100 % wird somit auch für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 von bedeutsam hohen SVR-Raten ausgegangen.

Bei Einsatz einer nicht antiviralen BSC ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für vorbehandelte Patientinnen und Patienten für das SVR ein Vorteil von SOF (+ RBV) gegenüber BSC ableitbar.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF (+ RBV) legt der pU Daten zur Gesamtpopulation (vorbehandelte und therapie-naive Patienten), jedoch nicht separat für vorbehandelte Jugendliche vor. Allerdings wurden in der Gesamtpopulation der Jugendlichen in der Studie 1112 und damit auch bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten unter SOF + RBV weder Todesfälle, noch SUE oder Abbrüche wegen UE beobachtet (jeweils 0 %). Es wird davon ausgegangen, dass das Schadenspotenzial von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 2, die in die Studie 1112 nicht eingeschlossen wurden, vergleichbar ist. Für einen Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC legt der pU ebenfalls keine Daten vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1112 nicht geplant war.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 100 % und Auftreten von SUE bzw. Abbrüchen wegen UE bei jeweils 0 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) möglich. Die Ergebnisse hinsichtlich SVR können von der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Auch stellt das in der Studie 1112 unter SOF + RBV 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 Fehlens einer vergleichenden Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC und weil das SVR lediglich als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom berücksichtigt wurde, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Diagnose der Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1112 nicht untersucht.

Bewertung der Studienergebnisse für Fragestellung 2: therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) bei therapienaiven Jugendlichen liegen ebenfalls Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1112 vor. Jedoch ist die Datenkonstellation bei therapienaiven Jugendlichen anders als bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten.

Ein SVR12 bzw. SVR24 wurde in der Studie 1112 unter SOF + RBV von fast allen therapienaiven Jugendlichen erreicht (40 von 41 [97,6 %]). Für 1 der 41 Jugendlichen wurde das SVR12 als nicht erreicht gewertet, da dieser nach vollständiger Behandlung als Lost to Follow-up beschrieben wurde.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie RBV + Peginterferon (peg-IFN) alfa legt der pU keine systematisch recherchierten Daten vor. Er beschreibt jedoch, dass Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 SVR-Raten von über 90 % unter RBV + peg-IFN alfa erreichen. Der pU verweist dabei auf die S3-Leitlinie der AWMF. In Anbetracht der dort referenzierten Studien ist diese Angabe nachvollziehbar.

Es ist somit nicht unplausibel, dass unter RBV + peg-IFN alfa vergleichbar hohe SVR-Raten erreicht werden können wie unter SOF + RBV in der Studie 1112 beobachtet wurden. Für das SVR ist daher nicht per se von einem relevanten Vorteil von SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auszugehen.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials legt der pU ebenfalls keine geeigneten Daten für einen Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa vor. Allerdings traten in der Gesamtpopulation der Jugendlichen in der Studie 1112 und damit auch bei therapienaiven Jugendlichen weder Todesfälle noch SUE oder Abbrüche wegen UE auf (jeweils 0 %). UE traten unter SOF + RBV bei 80 % der Patientinnen und Patienten auf (bezogen auf die Gesamtpopulation; Angaben zu therapienaiven Jugendlichen liegen nicht vor). Aus Sicht des pU ergibt sich für die Nebenwirkungen der Zusatznutzen von

SOF (+ RBV) per se aus der Vermeidung von interferoninduzierten Nebenwirkungen. Er verweist auf ausgewählte, nicht systematisch recherchierte Quellen, darunter Studien und Fachinformationen.

Die Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von SOF (+ RBV) im Vergleich zu RBV + peg-IFN 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), darunter 9 (8,4 %) Jugendliche mit CHC Genotyp 2 und 5 (4,6 %) Jugendliche mit CHC Genotyp 3, unter der Gabe von RBV + peg-IFN 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 SOF (+ RBV) bei Jugendlichen zumindest nicht höher als das von RBV + peg-IFN alfa ist.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1112 nicht geplant war.

Insgesamt liegt hier eine Datenkonstellation vor, in der weder für die SVR-Raten noch für das Schadenspotenzial von einem Vorteil von SOF (+ RBV) im Vergleich zu RBV + peg-IFN alfa ausgegangen wird. In der Gesamtabwägung ist der Zusatznutzen von SOF (+RBV) bei therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3 im Vergleich zu RBV + peg-IFN alfa 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 Fehlens einer vergleichenden Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weil das SVR lediglich als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom berücksichtigt wurde, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Für therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Aussagen zum Zusatznutzen für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC beziehen sich ausschließlich auf Jugendliche ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit

einer bestätigten Diagnose der Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1112 nicht untersucht.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von SOF (+ RBV).

Tabelle 3: SOF (+RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C ^b	Best supportive Care (BSC) ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C ^b	Kombination aus Ribavirin und peg-IFN alfa ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b: In die Studie 1112 wurden ausschließlich Jugendliche ohne bestätigte Diagnose der 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: SOF ist für Jugendliche nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen. Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.

e: 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;

peg-IFN: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

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 Sofosbuvir (SOF, in Kombination mit Ribavirin [RBV]) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 2 oder 3.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten 2 Fragestellungen für die Nutzenbewertung von SOF (+ RBV).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF (+ RBV)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	Best supportive Care (BSC) ^b
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	Kombination aus RBV und peg-IFN alfa ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.
BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
peg-IFN: Peginterferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

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

SOF ist für Jugendliche nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen [3]. Sämtliche Aussagen zur Bewertung des Zusatznutzens beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.

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 anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF + RBV (Stand zum 25.07.2017)
- bibliografische Recherchen zu SOF + RBV (letzte Suche am 24.07.2017)
- Suche in Studienregistern zu SOF + RBV (letzte Suche am 25.07.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu SOF + RBV (letzte Suche am 16.11.2017)
- Suche in Studienregistern zu SOF + RBV (letzte Suche am 09.11.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von SOF (+ RBV) wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie G334-1112 (1112 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir

Bei der vom pU für beide Fragestellungen (vorbehandelte oder therapienaive Jugendliche) vorgelegten Studie 1112 handelt es sich um eine 1-armige Studie mit SOF + RBV. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation können auf Basis dieser Studie dennoch Aussagen zum Zusatznutzen von SOF + RBV bei Jugendlichen mit CHC getroffen werden. Die Studie 1112 wird daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Begründung dafür wird in Abschnitt 2.4.2 erläutert.

Vom pU vorgelegte Datenschnitte zur Studie 1112

Für die vorliegende Bewertung liegen Auswertungen verschiedener Datenschnitte vor:

- 1) Interimsanalyse mit Ergebnissen zum Datenschnitt 12.07.2016 [4]. In dieser Interimsanalyse wurden ausschließlich Daten der Patientinnen und Patienten ausgewertet, die bis zum 07.10.2015 in die Studie eingeschlossen wurden (n = 50). Zu diesem Zeitpunkt haben alle Patientinnen und Patienten die 12-wöchige Nachbeobachtungszeit abgeschlossen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die auch die 24-wöchige Nachbeobachtungszeit abgeschlossen haben, ist unklar. Es liegen Daten zu SVR12 und UE vor.

Auswertungen zum SVR24 und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind darin nicht enthalten, da diese für die Interimsanalyse nicht geplant waren.

- 2) Eine zusätzliche Auswertung zu SVR12 und SVR24 zum Datenschnitt 10.01.2017 für die gleiche Patientenpopulation wie in der Interimsanalyse zum Datenschnitt 12.07.2016 (n = 50). Zu diesem Zeitpunkt waren die 50 betrachteten Patientinnen und Patienten 24 Wochen nachbeobachtet.

Daten zu UE oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zu diesem Datenschnitt nicht vor.

- 3) Publikation zur Studie 1112 [5], die Daten von 2 weiteren nach dem 07.10.2015 eingeschlossenen Jugendlichen (n = 52) zum SVR12 und UE enthält.

Auswertungen zum SVR24 und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in der Publikation nicht enthalten.

Die Ergebnisse zu den in den Datenquellen jeweils vorliegenden Endpunkten sind zwischen allen 3 Datenquellen konsistent. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die jeweils aktuellsten Auswertungen herangezogen: für das SVR12 und SVR24 sind dies die Daten zum Datenschnitt 10.01.2017 und für die UE die Daten zum Datenschnitt 12.07.2016.

Abschnitt 2.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Intervention (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
1112	nicht randomisiert, offen	therapienaive und vorbehandelte Kinder und Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3	Genotyp 2: SOF + RBV für 12 Wochen Genotyp 3: SOF + RBV für 24 Wochen	Screening: bis zu 28 Tage ^b PK-Einführungsphase: 7 Tage ^d Behandlungsphase: 12 oder 24 Wochen ^e Beobachtung: endpunktspezifisch	28 Zentren in Australien, Deutschland, Italien, Neuseeland, Russland, USA, Vereinigtes Königreich 07/2014–laufend Datenschnitt für Gruppe 1: 07/2016 ^h	primär: SVR12, Abbruch wegen UE sekundär ^c : SVR24, 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: Bis zu 42 Tage für Jugendliche, bei denen eine zusätzliche Bestimmung des HCV-Genotyps notwendig war</p> <p>c: Mit Amendment 2 wurde die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als sekundärer Endpunkt aus der Interimsanalyse der Studie 1112 entfernt.</p> <p>d: Aus Gruppe 1 nahm an der PK-Einführungsphase nur ein Teil der Patientinnen und Patienten teil (therapienaiv, HCV-RNA 1000 ≥ IU/ml, Gewicht ≥ 45 kg)</p> <p>e: Patientinnen und Patienten, die bereits an der PK-Einführungsphase teilgenommen haben, wurden nur so lange weiterbehandelt, bis die vorgesehene Gesamtbehandlungsdauer erreicht war.</p> <p>f: Die Publikation zur Studie 1112 [5] enthält Daten von 2 weiteren Jugendlichen (n = 52; siehe Abschnitt 2.3.1).</p> <p>g: Die Gruppe 2 ist nicht relevant für die vorliegende Bewertung und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>h: 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; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PK: Pharmakokinetik; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR12 bzw. 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie	Intervention
1112	<p>Sofosbuvir 400 mg; 1-mal/Tag, oral + Ribavirin 2-mal/Tag, oral, gewichtsabhängig: < 47 kg: 15 mg/kg/Tag; 47–49 kg: 600 mg/Tag; 50–65 kg: 800 mg/Tag; 66–80 kg: 1000 mg/Tag; 81–105 kg: 1200 mg/Tag; > 105 kg: 1400 mg/Tag^a) für 12 bzw. 24 Wochen</p> <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p>Vorbehandlung: <u>Erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IFN mit und ohne RBV-Behandlung, abgeschlossen \geq 8 Wochen vor Studienbeginn <p><u>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ regelmäßige Einnahme antiinflammatorischer Medikamente ▪ systemische Kortikosteroide für \geq 5 Tage <p>Begleitbehandlung: Nicht erlaubte Begleitbehandlung 28 Tage vor Studienbeginn bis Studienende:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythropoiesis stimulierende Wirkstoffe ▪ Granulozyten stimulierender Faktor ▪ systemische immunsuppressive Wirkstoffe einschließlich Kortikosteroide (Prednison Äquivalent von > 10 mg/Tag für > 2 Wochen), Azathioprin oder monoklonale Antikörper (z. B. Infliximab) ▪ pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe (Johanniskraut, Echinacea, Mariendistel, chinesische Kräuter) ▪ Antimykotika (Rifampin, Rifabutin, Rifapentin) ▪ Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Cabamazepin, Oxcarbazepin) <p>a: Dosis für Jugendliche mit Körpergewicht > 105 kg entspricht nicht der Zulassung. In der Studie 1112 wurde jedoch kein Jugendlicher mit Körpergewicht > 105 kg eingeschlossen. IFN: Interferon; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir</p>

Die Studie 1112 ist eine noch laufende, 1-armige, offene Studie zur Untersuchung von SOF + RBV mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3.

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- und Hepatitis-B-Virus-Koinfektion sowie einer dekompensierten Leber wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Für die Gruppe 1 war für die beiden Genotypen 2 oder 3 jeweils der Einschluss von vorbehandelten sowie von therapienaiven Jugendlichen mit CHC geplant. Tatsächlich wurden

in die Studie 1112 für Jugendliche mit CHC Genotyp 2 ausschließlich therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Alle Patientinnen und Patienten der Studie 1112 erhielten SOF in einer Dosierung von 1-mal täglich 400 mg in Kombination mit RBV, das gewichtsabhängig dosiert wurde. Abhängig vom Genotyp waren unterschiedliche Therapiedauern vorgesehen: Jugendliche mit CHC Genotyp 2 erhielten SOF + RBV über 12 Wochen und Jugendliche mit CHC Genotyp 3 über 24 Wochen. Die Behandlung erfolgte gemäß den Anforderungen in der Fachinformation von SOF [3].

Ein Teil der Patientinnen und Patienten nahm zu Beginn der Studie an einer 7-tägigen Pharmakokinetik-Einführungsphase teil, um die Eignung der Dosierung von SOF (400 mg) in Kombination mit RBV für die betroffene Altersgruppe zu bestätigen. Die Patientinnen und Patienten mussten hierfür therapienaiv sein 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 erreichten. Nach Auswertung der Daten aus der Einführungsphase wurden weitere Patientinnen und Patienten direkt in die 12- bzw. 24-wöchige Behandlungsphase aufgenommen.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Studie 1112	
Mortalität	
Gesamtmortalität	30 Tage nach Therapieende
Morbidität	
SVR12	12 Wochen nach Therapieende
SVR24	24 Wochen nach Therapieende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL 4.0 SF15	24 Wochen nach Therapieende
Nebenwirkungen	
UE	30 Tage nach Therapieende
SUE	24 Wochen nach Therapieende
RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie Charakteristika Kategorie	SOF + RBV		
	Studie 1112 Jugendliche mit CHC GT 2 N = 13	Jugendliche mit CHC GT 3 N = 37	Jugendliche mit CHC GT 2 oder 3 N = 50
Alter [Jahre], MW (SD)	15 (1,9)	15 (1,8)	15 (1,9)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	43 / 57	42 / 58
Ethnie, n (%)			
weiß	11 (84,6)	34 (91,9)	45 (90)
schwarz	2 (15,4)	0	2 (4)
asiatisch	0	1 (2,7)	1 (2)
andere	0	2 (5,4)	2 (4)
HCV-Subgenotyp, n (%)			
2	6 (46,2)	0	6 (12)
2b	5 (38,5)	0	5 (10)
2 a/c	2 (15,4)	0	2 (4)
3	0	1 (2,7)	1 (2)
3a	0	36 (97,3)	36 (72)
kompensierte Zirrhose, n (%)			
ja	0	0	0
nein	4 (30,8)	16 (43,2)	20 (40)
unbekannt	9 (69,2)	21 (56,8)	30 (60)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)			
< 800 000	5 (38,5)	12 (32,4)	17 (34)
≥ 800 000	8 (61,5)	25 (67,6)	33 (66)
Vorbehandlungsstatus, n (%)			
therapienaive	13 (100)	28 (75,7)	41 (82)
IFN-verträglich	12 (92,3)	27 (96,4)	39 (95,1)
IFN-unverträglich	1 (7,7)	1 (3,6)	2 (4,9)
vorbehandelt	0	9 (24,3)	9 (18)
kein Ansprechen	n. z.	6 (66,7)	6 (66,7)
Rückfall	n. z.	2 (22,2)	2 (22,2)
Unverträglichkeit	n. z.	1 (11,1)	1 (11,1)
Therapieabbruch, n (%)	0 ^a	0 ^a	0
Studienabbruch, n (%)	0	1 (2,7)	1 (2)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non RCT, 1-armige Studie:
SOF + RBV (Fortsetzung)

a: Aus Studienunterlagen geht hervor, dass 3 von 37 (8,1 %) Jugendlichen mit CHC GT 3 die Behandlung mit SOF nicht vollständig über die gesamte geplante Behandlungsdauer von 24 Wochen erhalten haben. RBV haben jedoch alle Jugendlichen über die gesamte vorgesehene Behandlungsdauer erhalten.

GT: Genotyp; CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis-C-Virus; INF: Interferon; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich

Der pU legt keine separaten Angaben zu den Patientencharakteristika der vorbehandelten und der therapienaiven Jugendlichen vor, sondern stellt die Charakteristika getrennt für den Genotyp 2 und 3 sowie für die Gesamtpopulation der Jugendlichen (Gruppe 1) der Studie 1112 dar.

In die Gruppe 1 der Studie 1112 wurden insgesamt 50 Jugendliche, davon 41 therapienaive und 9 vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Diese waren im Mittel 15 Jahre alt. Die meisten waren männlich (58 %) und weiß (90 %). Die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte den Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp 3 (74 %). Keiner der eingeschlossenen Jugendlichen hatte eine bestätigte Diagnose einer kompensierten Zirrhose, bei insgesamt 60 % war der Zirrhosestatus jedoch unbekannt. Das Vorliegen einer dekompenzierten 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 entspricht grundsätzlich jener des pU. Allerdings ist die Operationalisierung spezifischer UE durch den pU für die Nutzenbewertung nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.6.2.7.2).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	SVR12	SVR24	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE
Studie 1112	ja	ja	ja	nein ^a	ja ^b	ja ^b	nein ^c
<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 zu UE liegen nur für die Gesamtpopulation sowie getrennt nach Genotyp 2 und 3, jedoch nicht nach Vorbehandlungsstatus (vorbehandelt / therapienaiv) vor. Insgesamt sind jedoch in der Gesamtpopulation – und somit auch in den Teilpopulationen der vorbehandelten und therapienaiven Patientinnen und Patienten – keine Ereignisse aufgetreten.</p> <p>c: Aufgrund der Datenlage ist eine Auswahl von spezifischen UE nicht möglich.</p> <p>RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

2.4.2 Ergebnisse

Da für die vorliegende Bewertung 1 einarmige Studie 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 Fragestellung 1: Vorbehandelte Jugendliche

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse für die Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3 aus der Studie 1112 zusammen.

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3, SOF + RBV

Studie	SOF + RBV	
Endpunktkategorie		
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
1112		
Mortalität		
Gesamt mortalität	9	0 (0)
Morbidität		
SVR12 ^a	9	9 (100)
Genotyp 2	– ^c	– ^b
Genotyp 3	9	9 (100)
SVR24 ^a		
Genotyp 2	– ^c	– ^b
Genotyp 3	9	9 (100)
Nebenwirkungen		
UE (ergänzend dargestellt)		k. A. ^c
SUE ^d	9	0 (0)
Abbruch wegen UE	9	0 (0)
<p>a: Ausreichend valides Surrogat bei Erwachsenen für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom. Es liegen Daten getrennt nach CHC Genotyp vor. Daten zu SVR12 und SVR24 stammen aus der zusätzlichen Analyse zum Datenschnitt 10.01.2017 (siehe Abschnitt 2.3.1), in der alle Patientinnen und Patienten 24 Wochen nachbeobachtet waren.</p> <p>b: Es wurden keine vorbehandelten Jugendlichen mit Genotyp 2 in die Studie 1112 eingeschlossen.</p> <p>c: Für die Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen liegen keine Daten vor. Ergebnisse für die Gesamtpopulation: 40 von 50 (80 %) der Patientinnen und Patienten erlitten ein UE. Daten zu häufigen UE in der Gesamtpopulation befinden sich in Anhang A.</p> <p>d Die Daten stammen aus der Interimsanalyse zum Datenschnitt 12.7.2016 (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Angabe, für wie viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bis zu diesem Datenschnitt die geplante Nachbeobachtungsdauer von 24 Wochen erreicht wurde, legt der pU nicht vor. (siehe Abschnitt 2.6.2.7.2).</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; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen liegen Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1112 vor. Daten zum Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC legt der pU nicht vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von SOF (+ RBV) zu treffen.

In der Studie 1112 haben alle (9 von 9 [100 %]; siehe Tabelle 11) eingeschlossenen vorbehandelten Patientinnen und Patienten (CHC Genotyp 3) das SVR12 bzw. SVR24 unter SOF + RBV erreicht.

Vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 wurden in die Studie 1112 nicht eingeschlossen. Dennoch können Aussagen zum SVR auch für diese Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 getroffen werden. Betrachtet man die SVR-Raten bei Jugendlichen mit CHC Genotyp 3, so sind diese unabhängig von der Vorbehandlung bei therapie-naiven und vorbehandelten Jugendlichen vergleichbar hoch (96,4 % vs. 100 %). Es wird davon ausgegangen, dass diese Vergleichbarkeit der SVR-Raten auch für Jugendliche mit Genotyp 2 besteht. Da alle therapie-naiven Jugendlichen mit Genotyp 2 in der Studie 1112 SVR12 bzw. SVR24 erreichten (100 %; [siehe Tabelle 12]), wird auch für vorbehandelte Jugendliche mit Genotyp 2 von hohen SVR-Raten ausgegangen. Die Annahme wird durch Studienergebnisse bei Erwachsenen gestützt. Ergebnisse von Erwachsenen mit CHC Genotyp 2 zeigen, dass sowohl für therapie-naive als auch für vorbehandelte Patientinnen und Patienten jeweils bedeutsam hohe SVR24-Raten vorliegen: therapie-naive Erwachsene 97,1 % und vorbehandelte Erwachsene 86,1 % [6]. Neben den in der Studie 1112 für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 3 beobachteten SVR24-Raten von 100 % wird somit auch für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 von bedeutsam hohen SVR-Raten ausgegangen.

Bei Einsatz einer nicht antiviralen BSC ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für vorbehandelte Patientinnen und Patienten für das SVR ein Vorteil von SOF (+ RBV) gegenüber BSC ableitbar.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF (+ RBV) legt der pU Daten zur Gesamtpopulation (vorbehandelte und therapie-naive Patienten), jedoch nicht separat für vorbehandelte Jugendliche vor. Allerdings wurden in der Gesamtpopulation der Jugendlichen in der Studie 1112 und damit auch bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten unter SOF + RBV weder Todesfälle, noch SUE oder Abbrüche wegen UE beobachtet (jeweils 0 %; siehe Tabelle 11). Es wird davon ausgegangen, dass das Schadenspotenzial von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 2, die in die Studie 1112 nicht eingeschlossen wurden, vergleichbar ist. Für einen Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC legt der pU ebenfalls keine Daten vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1112 nicht geplant war.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 100 % und Auftreten von SUE bzw. Abbrüchen wegen UE bei jeweils 0 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) möglich. Die Ergebnisse können hinsichtlich SVR von der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit hoher Sicherheit nicht erreicht

werden. Auch stellt das in der Studie 1112 unter SOF + RBV 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 Fehlens einer vergleichenden Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC und weil das SVR lediglich als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom berücksichtigt wurde, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3.

Diese Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich ausschließlich auf Jugendliche ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Diagnose der Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1112 nicht untersucht.

2.4.2.2 Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse für die Teilpopulation der therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3 aus der Studie 1112 zusammen. Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: Therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3, SOF + RBV

Studie	SOF + RBV	
Endpunktkategorie		
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
1112		
Mortalität		
Gesamtmortalität	41	0 (0)
Morbidität		
SVR12 ^a	41 ^b	40 (97,6)
Genotyp 2	13	13 (100)
Genotyp 3	28	27 (96,4)
SVR24 ^a	41 ^b	40 (97,6)
Genotyp 2	13	13 (100)
Genotyp 3	28	27 (96,4)
Nebenwirkungen		
UE (ergänzend dargestellt)	41	k. A. ^c
SUE ^d	41	0 (0)
Abbruch wegen UE	41	0 (0)
<p>a: Ausreichend valides Surrogat bei Erwachsenen für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom. Es liegen Daten getrennt nach CHC Genotyp vor. Daten zu SVR12 und SVR24 stammen aus der zusätzlichen Analyse zum Datenschnitt 10.01.2017 (siehe Abschnitt 2.3.1), in der alle Patientinnen und Patienten 24 Wochen nachbeobachtet waren.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Für die Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen liegen keine Daten vor. Ergebnisse für die Gesamtpopulation: 40 von 50 (80 %) der Patientinnen und Patienten erlitten ein UE. Daten zu häufigen UE in der Gesamtpopulation befinden sich in Anhang A.</p> <p>d: Die Daten stammen aus der Interimsanalyse zum Datenschnitt 12.7.2016 (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Angabe, für wie viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bis zu diesem Datenschnitt die geplante Nachbeobachtungsdauer von 24 Wochen erreicht wurde, legt der pU nicht vor (siehe Abschnitt 2.6.2.7.2).</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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF + RBV: Sofosbuvir + Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) bei therapienaiven Jugendlichen liegen ebenfalls Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1112 vor. Jedoch ist die Datenkonstellation bei therapienaiven Jugendlichen anders als bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 2.4.2.1).

Ein SVR12 bzw. SVR24 wurde in der Studie 1112 unter SOF + RBV von fast allen therapienaiven Jugendlichen erreicht (40 von 41 [97,6 %]; Tabelle 12). Für 1 der 41 Jugend-

lichen wurde das SVR12 als nicht erreicht gewertet, da dieser nach vollständiger Behandlung als Lost to Follow-up beschrieben wurde.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie RBV + Peginterferon (peg-IFN) alfa legt der pU keine systematisch recherchierten Daten vor. Er beschreibt jedoch, dass Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 SVR-Raten von über 90 % unter RBV + peg-IFN alfa erreichen. Der pU verweist dabei auf die S3-Leitlinie der AWMF [7]. In Anbetracht der dort referenzierten Studien ist diese Angabe nachvollziehbar.

Es ist somit nicht unplausibel, dass unter RBV + peg-IFN alfa vergleichbar hohe SVR-Raten erreicht werden können wie unter SOF + RBV in der Studie 1112 beobachtet wurden. Für das SVR ist daher nicht per se von einem relevanten Vorteil von SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auszugehen.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials legt der pU ebenfalls keine geeigneten Daten für einen Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa vor. Allerdings traten, wie in Abschnitt 2.4.2.1 beschrieben, in der Gesamtpopulation der Jugendlichen in der Studie 1112 und damit auch bei therapie-naiven Jugendlichen weder Todesfälle noch SUE oder Abbrüche wegen UE auf (jeweils 0 %; siehe Tabelle 12). UE traten unter SOF + RBV bei 80 % der Patientinnen und Patienten auf (bezogen auf die Gesamtpopulation; Angaben zu therapie-naiven Jugendlichen liegen nicht vor). Aus Sicht des pU ergibt sich für die Nebenwirkungen der Zusatznutzen von SOF (+ RBV) per se aus der Vermeidung von interferoninduzierten Nebenwirkungen. Er verweist auf ausgewählte, nicht systematisch recherchierte Quellen, darunter Studien und Fachinformationen [8-22].

Die Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von SOF (+ RBV) im Vergleich zu RBV + peg-IFN 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), darunter 9 (8,4 %) Jugendliche mit CHC Genotyp 2 und 5 (4,6 %) Jugendliche mit CHC Genotyp 3, unter der Gabe von RBV + peg-IFN alfa ebenfalls keine SUE oder Todesfälle auf [18]. Lediglich 1 Patientin oder Patient brach die Studienbehandlung wegen UE ab. In Anbetracht der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen [6,23-26] ist allerdings davon auszugehen, dass das Schadenspotenzial von SOF (+ RBV) bei Jugendlichen zumindest nicht höher als das von RBV + peg-IFN alfa ist.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1112 nicht geplant war.

Insgesamt liegt hier eine Datenkonstellation vor, in der weder für die SVR-Raten noch für das Schadenspotenzial von einem Vorteil von SOF (+ RBV) im Vergleich zu RBV + peg-IFN alfa ausgegangen wird. In der Gesamtabwägung ist der Zusatznutzen von SOF (+ RBV) bei

therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3 im Vergleich zu RBV + peg-IFN nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 13 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von SOF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 13: SOF (+ RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C ^b	Best supportive Care (BSC) ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C ^b	Kombination aus Ribavirin und peg-IFN alfa ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: In die Studie 1112 wurden ausschließlich Jugendliche ohne bestätigte Diagnose der 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: SOF ist für Jugendliche nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen [3]. Aussagen zum Zusatznutzens beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.
e: 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;
peg-IFN: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

Zusammenfassend gibt es für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Für terapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Aussagen zum Zusatznutzen für vorbehandelte und terapienaive Jugendliche mit CHC beziehen sich ausschließlich auf Jugendliche ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Diagnose der Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1112 nicht untersucht.

Die Bewertung des Zusatznutzens weicht von der Einschätzung des pU ab, der für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 (ohne Zirrhose) jeweils einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie ableitet.

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

Gilead Sciences. Safety and efficacy of sofosbuvir + ribavirin in adolescents and children with genotype 2 or 3 chronic HCV infection: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.06.2017 [Zugriff: 23.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175758>.

Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort, single-arm study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir + ribavirin in adolescents and children with genotype 2 or 3 chronic HCV infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32.

Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort, single-arm study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir + ribavirin in adolescents and children with genotype 2 or 3 chronic HCV infection: study GS-US-334-1112; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, 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 peg-IFN alfa und RBV 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)

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.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von SOF in Kombination mit RBV bei jugendlichen Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren zur Behandlung der CHC Genotyp 2 oder 3.

In seiner Fragestellung nimmt der pU keine explizite Aufteilung nach vorbehandelten und therapienaiven Patientinnen und Patienten vor.

Es sollen RCTs eingeschlossen werden. Werden bei der Informationsbeschaffung zu RCTs keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht. Dabei sollen patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, UE und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Bewertung herangezogen werden. 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.

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 1112 auf Studien- und Endpunktebene. Auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte dieser 1-armigen Studie sowie aller eingeschlossenen Endpunkte wurde verzichtet. Daher wird die Vorgehensweise des pU nicht kommentiert.

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. Der pU erläutert, dass Kriterien, die zwar im TREND-Statement aber nicht im CONSORT-Statement enthalten sind, lediglich für Verhaltensinterventionsstudien relevant sind. Diese Angaben gehen aus der vom pU zitierten Quelle [27] nicht hervor. Dies bleibt jedoch in der vorliegenden Situation ohne Konsequenz für die Bewertung.

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, Vorbehandlungsstatus, 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.

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 RCTs 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 RCTs durch.

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

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [28,29].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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 SOF + RBV identifiziert, führt er eine zusätzliche Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien mit SOF + RBV durch.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU keine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt.

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 SOF + RBV durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung nicht randomisierter Studien hat der pU eine Suche in Studienregistern zu SOF + RBV durchgeführt.

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

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [28,29].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu nicht randomisierten Studien zu SOF + RBV 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 zusätzlich relevante Studie.

Der pU führte jedoch keine systematische Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich 1 einarmige Studie zu SOF +

RBV. Diese ist die Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV). Für weitere Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1 und 2 – vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC

Der pU hat im Anwendungsgebiet keine RCT zu SOF (+ RBV) bei Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3 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 1112. Es handelt sich dabei um eine noch laufende 1-armige, offene Studie mit SOF + RBV mit therapienaiven und vorbehandelten 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 1112 (Gruppe 1) in die Bewertung ein und leitet auf ihrer Grundlage für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen ab (siehe Abschnitt 2.6.2.8.2). In die Studie 1112 waren vorbehandelte und therapienaive Jugendliche eingeschlossen. Der pU legt jedoch die Ergebnisse aus der Studie 1112 nicht separat für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche, sondern getrennt für die Genotypen 2 und 3 sowie teilweise für die Gesamtpopulation vor. Die Ergebnisse zum SVR12 liegen separat für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche in den Subgruppenanalysen der Interimsanalyse zum Datenschnitt 12.07.2016 vor. Auch in der zusätzlichen Analyse vom 10.01.2017 sind die Daten nicht nach Vorbehandlungsstatus aufgeteilt. Aus darin enthaltenen Informationen können die jeweiligen SVR-Raten jedoch den vorbehandelten bzw. therapienaiven Patientinnen und Patienten zugeordnet werden.

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 1-armige Studie 1112 herangezogen. Dies ist darin begründet, dass in der vorliegenden besonderen Situation auf Grundlage dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen von SOF (+ RBV) getroffen werden können. Für die Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) 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 SOF (+ RBV) 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 SOF (+ RBV) 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 1112 sind weitgehend ausreichend.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt mit Verweis auf den Beschluss des G-BA zu Ledipasvir/Sofosbuvir bei Erwachsenen [30], 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 betreffe [31]. Er gibt an, dass in der Studie 1112 der Anteil der männlichen Jugendlichen mit 58 % etwas höher als der der weiblichen war. Jedoch liege die Geschlechterverteilung in der Studie 1112 in einer vergleichbaren Größenordnung wie die von Robert Koch-Institut über die letzten Jahre gemeldeten Zahlen.

Die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie 1112 (69 %) wurden nach Angaben des pU über eine vertikale Infektionsübertragung infiziert, gefolgt von einer Infektion durch Bluttransfusion (10 %), kontaminierte Nadeln oder intravenösen Drogengebrauch und chirurgische Eingriffe / Operationen (jeweils 2 %). Dieser Transmissionsweg steht aus Sicht des pU im Einklang mit den in Deutschland relevanten Übertragungswegen, da gemäß der für Deutschland relevanten Leitlinie [7] der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern die vertikale Transmission sei, und bei Jugendlichen auch der intravenöse Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen könnten.

Auch der Anteil an weißen Patientinnen und Patienten in der Studie 1112 (90 %) entspricht laut pU den Bevölkerungsanteilen in Deutschland.

Zusammenfassend stellt der pU fest, dass von einer Übertragbarkeit der Studiendaten von Studie 1112 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei.

Weitere Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext macht der pU nicht.

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 beziehungsweise bis zum Datenschnitt 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 sei. 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 [32-34]. Darüber hinaus argumentiert der pU, dass der G-BA SVR in früheren Verfahren als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt hat [35-42].

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 dekomensierter 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 [23].

Da Daten zu SVR12 und SVR24 vorliegen, werden beide zur Bewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 1112 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 nicht zur Bewertung heran, da die Auswertung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vom pU vorgelegten Interimsanalyse der Studie 1112 zum Datenschnitt 12.07.2016 nicht geplant war. Mit Amendment 2 wurde die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als sekundärer Endpunkt aus der Interimsanalyse [4] entfernt.

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

In der Studie 1112 war für SUE eine 24-wöchige Nachbeobachtung nach Therapieende geplant. In die vorliegende Interimsanalyse gingen jedoch nur Daten ein, die bis zum Datenschnitt am 12.07.2016 erhoben wurden. Die Angabe, für wie viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bis zu diesem Datenschnitt die geplante Nachbeobachtungsdauer von 24 Wochen erreicht wurde, legt der pU nicht vor.

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

Unter weitere UE von Interesse legt der pU Daten zur SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, zur SOC psychiatrische Erkrankungen sowie zu den PTs Anämie und Exanthem vor. Der pU gibt an, dass er diese UE aus Konsistenzgründen darstellt, da sie bereits in den Dossiers zu SOF und LDV/SOF für Erwachsene [43,44] als UE von Interesse definiert waren.

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

In 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 (siehe hierzu auch Abschnitt 2.6.2.8.2 der vorliegenden Bewertung). Als Argumentation verweist der pU auf Aussagen des G-BA in früheren Verfahren im Anwendungsgebiet CHC, in denen der G-BA den Zusatznutzen auf Basis einzelner Studienarme bewertet hat [30,38,40-42].

Die Studie 1112 wird trotz fehlender Daten zur Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) 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.

Vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3

Der pU legt dar, dass für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 die Kombination SOF + RBV die erste antiviral wirksame und zugelassene Behandlungsoption überhaupt darstellt. Für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 3 stehe mit LDV + SOF eine weitere Option zur Verfügung, dies allerdings nur in Kombination mit RBV über 24 Wochen. Mit Verweis auf die SVR-Raten merkt der pU an, dass nahezu alle Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3 geheilt werden können. Dies sei unter der nicht antiviralen Therapie einer BSC nicht zu erwarten. Der pU weist zudem auf ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil von SOF + RBV hin. Insgesamt beansprucht der pU für vorbehandelte Jugendliche mit einer CHC Genotyp 2 oder 3 daher einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von SOF (+ RBV).

Dem pU wird insofern gefolgt als in Anbetracht der vorliegenden Daten zu SVR-Raten und Nebenwirkungen 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.

Therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3

Auch für therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 verweist der pU auf die unter SOF + RBV erreichten hohen SVR-Raten und eine interferonfreie Heilung nahezu aller Patientinnen und Patienten. Für Jugendliche mit Genotyp 2 sei dies sogar unter einer im Vergleich zu peg-IFN alfa + RBV halbierten Therapiedauer möglich. Für die Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa legt der pU mit Verweis auf die S3-Leitlinie der AWMF [7] dar, dass die SVR-Raten bei Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3 bei über 90 % liegen.

Zudem besteht aus Sicht des pU ein Vorteil für SOF (+ RBV) bezüglich des Schadenspotenzials, der sich aus der Vermeidung der Nebenwirkungen einer interferonhaltigen Therapie (wie peg-IFN alfa) ergebe. Zur Beschreibung von interferoninduzierten Nebenwirkungen referenziert der pU mehrere, ebenfalls nicht systematisch recherchierte Quellen, darunter Studien und Fachinformationen [8-22]. Insgesamt beansprucht der pU für therapienaive Jugendliche mit einer CHC Genotyp 2 oder 3 daher einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von SOF (+ RBV).

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen von SOF (+ RBV) wird nicht gefolgt. Bei der vorliegenden Datenlage zu den SVR-Raten ist nicht von einem relevanten Vorteil von SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa auszugehen (SVR12 bzw. SVR24 unter SOF + RBV: jeweils 96,7 %; unter RBV + peg-IFN alfa > 90 %; siehe Abschnitt 2.4.2.2). Auch ist die Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von SOF (+ RBV) bezüglich des Schadenspotenzial auf Grundlage der selektiv vorgelegten Daten nicht sachgerecht. Beispielsweise traten in der größten vom pU genannten Studie Wirth 2010 [18] unter RBV + peg-IFN alfa UE in einer ähnlichen Größenordnung wie unter SOF + RBV in der Studie 1112 auf (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Für therapienaive Jugendliche mit einer CHC Genotyp 2 oder 3 ergibt sich in der vorliegenden Nutzenbewertung somit kein Zusatznutzen von SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa.

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 SOF (+ RBV) 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 SOF (+ RBV) herangezogen. Der pU weist jedoch auf die von ihm herangezogene nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie 1112 hin und erläutert, dass eine besonders gelagerte Fallkonstellation vorliegt, die eine Bewertungsentscheidung auf Grundlage dieser Studie rechtfertigt. Die Studie 1112 wird

trotz fehlender systematisch zusammengestellter Daten zur Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) 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 das SVR vom 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. Das 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 A, 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 Sofosbuvir (SOF) als jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer Chronischen-Hepatitis-C(CHC)-Virusinfektion [3]. Die Zielpopulation umfasst therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 2 oder 3.

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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [45], 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 [45], 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 % [46-51].

Im Weiteren geht der pU davon aus, dass nur diagnostizierte Fälle für eine Behandlung zur Verfügung stehen und setzt die Diagnoserate mit 46 % an [52-54]. 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 [55]. 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) [56], Schröter et al. (2002) [57] und Wirth et al. (2005) [15], die unter anderem Jugendliche eingeschlossen haben, zugrunde. Daraus ergeben sich folgende Anteile: Genotyp 2 = 3,4 % und Genotyp 3 = 15,3 % (siehe Tabelle 14).

ii) Anschließend werden anhand der Publikation von Bortolotti et al. (2008) [58] 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) alfa + Ribavirin (RBV) variiert je nach Genotyp. Die vom pU angesetzten Heilungsquoten für Genotyp 2 und 3 basieren auf Publikationen von Wirth et al. (2005) [15], Jara et al. (2008) [16], Wirth et al. (2010) [18], Schwarz et al. (2011) [13] und Sokal et al. (2010) [17]. Die Kombination peg-IFN alfa + RBV ist bisher die einzige zugelassene medikamentöse Therapie.

Tabelle 14: Zwischenschritte zum Herausrechnen von erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten

Berechnungsschritt	Genotyp 2	Genotyp 3
Anteil (%), davon	3,4	15,3
vorbehandelt mit peg-IFN alfa + RBV (%), davon	23,4	23,4
Erfolg (%)	90,5	92,4
Versagerquote (%)	9,5	7,6
therapienaiv (%)	76,6	76,6
Rekonstruktion der Angaben des pU peg-IFN: Peginterferon; RBV: Ribavirin		

Weiterhin schätzt der pU den GKV-Anteil auf 87,5 % [55,59]. Somit errechnet der pU 25 (3 bis 50) vorbehandelte GKV-Patienten – darunter 5 (1 bis 11) mit Genotyp 2 und 20 (2 bis 39) mit Genotyp 3 – und 1038 (130 bis 2075) therapienaive GKV-Patienten – darunter 189 (24 bis 377) mit Genotyp 2 und 849 (106 bis 1698) mit Genotyp 3.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von 1063 (133 bis 2125) Patientinnen und Patienten aus. Diese Angaben sind mit 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 [46-51], ohne die Quellen zu analysieren und zu diskutieren. In der Publikation von Gerner et al. (2006) [51] 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. In dieser Studie wurde eine HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,8 % berichtet. Bei den anderen Publikationen [46-50] handelt es sich nicht um epidemiologische Studien. Die in der Einleitung stehenden Angaben zur Prävalenz beziehen sich auf einen internationalen Kontext und werden auf andere Quellen referenziert. Durch die breite Spanne (0,05 % bis 0,8 %) wird die Unsicherheit der HCV-Antikörper-Prävalenz bei Jugendlichen allerdings vom pU zum Ausdruck gebracht.

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 [60] 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 [61] zeigt, dass die Mutter-Kind-Übertragung bei 3,3 % (3 von 90 Kindern) liegt. Zudem liefert der pU eine Quelle des RKI [62] 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 von 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 [52-54] ist die Diagnoserate von 46 % bezogen auf HCV-Antikörper-positive Fälle jedoch nicht ableitbar. Alle 3 Quellen [52-54] weisen lediglich eine Diagnoserate auf Basis des HCV-Ribonukleinsäure(RNA)-Nachweises aus.

Ad i) Die Genotypanteile entnimmt der pU den Publikationen von Ross et al. (2000) [56], Schröter et al. (2002) [57] und Wirth et al. (2005) [15]. Diese 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) [15] 62 Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren (Durchschnittsalter 10,6 Jahre) eingeschlossen.

Ad ii) Das Verhältnis von therapie-naiven zu vorbehandelten Patientinnen und Patienten entnimmt der pU der Publikation von Bortolotti et al. (2008) [58]. 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) [15], Jara et al. (2008) [16], Wirth et al. (2010) [18], Schwarz et al. (2011) [13] und Sokal et al. (2010) [17]. Die Stichprobe in der jeweiligen Studie ist klein. Der pU zieht die durch peg-IFN alfa +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.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sowie zu den entsprechenden Patientengruppen, sind rechnerisch nachvollziehbar, aber aufgrund von methodischen Schwächen und einzelner nicht nachvollziehbarer Angaben mit Unsicherheit versehen. Der Unsicherheit wird mit einer breiten Spanne (133 bis 2125 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) Rechnung getragen. Dennoch scheint die berechnete Patientenzahl von 1063 überschätzt zu sein, wenn angenommen wird, dass die zugrunde liegende HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % zu hoch ist. Die Aufteilung in vorbehandelte und therapienaive Populationen (23,4 % vs. 76,6 %) 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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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 den 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 [3,8-10].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,8-10].

Peginterferon alfa (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 [63] heran. Die 12-Jährigen haben ein Gewicht von durchschnittlich 48,8 kg und eine Körperoberfläche von durchschnittlich 1,46 m². Die 17-Jährigen haben ein Gewicht von durchschnittlich 66,7 kg und eine Körperoberfläche von durchschnittlich 1,78 m². Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von SOF in Kombination mit RBV und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2017 wieder. Für RBV legt der pU nicht die wirtschaftlichste Packung zugrunde.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der weist darauf hin, dass unabhängig von gewählten Therapieregimen, vor Beginn sowie nach Ende einer HCV-Therapie regelhaft eine Serum-HCV-RNA-Spiegel-Bestimmung erfolgt. Da diese Kontrollen sowohl bei SOF in Kombination mit RBV als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, ergibt sich kein Unterschied bei den Kosten, sodass diese nicht berücksichtigt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von SOF in Kombination mit RBV und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind – abgesehen vom beschriebenen Mangel bei den Kosten von RBV – nachvollziehbar und 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 SOF+RBV erhalten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sowie zu den entsprechenden Patientengruppen, sind rechnerisch nachvollziehbar, aber aufgrund von methodischen Schwächen und einzelner nicht nachvollziehbarer Angaben mit Unsicherheit versehen. Der Unsicherheit wird mit einer breiten Spanne (133 bis 2125 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) Rechnung getragen. Dennoch scheint die berechnete Patientenzahl von 1063 überschätzt zu sein, wenn angenommen wird, dass die zugrunde liegende HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % zu hoch ist. Die Aufteilung in

vorbehandelte und therapienaive Populationen (23,4 % vs. 76,6 %) 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 SOF in Kombination mit RBV und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind – abgesehen vom beschriebenen Mangel bei den Kosten von RBV – nachvollziehbar und plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

SOF wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3. In der Fachinformation von SOF werden Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen [3]. Sämtliche Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) sind je nach gegebenenfalls Benennung von Teilfragestellungen, unterschiedlich.

Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 15: SOF (+ RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C ^b	Best supportive Care (BSC) ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C ^b	Kombination aus Ribavirin und peg-IFN alfa ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b: In die Studie 1112 wurden ausschließlich Jugendliche ohne bestätigte Diagnose der 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: SOF ist für Jugendliche nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen [3]. Aussagen zum Zusatznutzens beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.
 e: 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; peg-IFN: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

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 16: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Sofosbuvir	Gesamt	1063 (133–2125) ^b	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 (133 bis 2125 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) Rechnung getragen. Dennoch scheint der Basiswert von 1063 überschätzt zu sein, wenn angenommen wird, dass die zugrunde liegende Basisprävalenz von 0,4 % zu hoch ist. Die Aufteilung in vorbehandelte und therapienaive Populationen (23,4 % vs. 76,6 %) 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	25 (3–50) ^b	
	Genotyp 2	5 (1–11)	
	Genotyp 3	20 (2–39)	
	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C	1038 (130–2075) ^b	
	Genotyp 2	189 (24–377)	
Genotyp 3	849 (106–1698)		
a: Angaben des pU, gerundete Werte b: Zahlen beruhen auf Addition der Angaben im Dossier GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
SOF + RBV	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C Genotyp 2 oder 3	48 923,89–99 212,07	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von SOF in Kombination mit RBV und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind – abgesehen vom beschriebenen Mangel bei den Kosten von RBV – nachvollziehbar und plausibel.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	
SOF + RBV	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C Genotyp 2 oder 3	48 923,89–99 212,07	
Peg-IFN+ RBV		6339,69–10 679,13	
a: Angaben des pU BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SOF: Sofosbuvir; peg-IFN: Peginterferon alfa; 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 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.

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette Sovaldi pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit. Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen. Das empfohlene Behandlungsregime und die Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 1-16 und Tabelle 1-17 aufgeführt.

Tabelle 1-16: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi

Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer
Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV ^b für 12 Wochen ^c
Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV für 24 Wochen

a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV.
b: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen zu RBV auf der Grundlage des Körpergewichts siehe Tabelle 1-17.
c: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-GT, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.
CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin

Tabelle 1-17: Empfohlene Dosierung für RBV in Kombinationstherapie mit Sovaldi bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Körpergewicht kg	RBV-Tagesdosis ^a
<47	15 mg/kg/Tag
47-49	600 mg/Tag
50-65	800 mg/Tag
66-80	1.000 mg/Tag
>81	1.200 mg/Tag

a: Die RBV-Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen
RBV: Ribavirin

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen. Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte gegebenenfalls die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder deren Schweregrad nachgelassen hat. Für weitere Hinweise zur Dosisreduktion oder zum Absetzen von RBV siehe Fachinformation für RBV.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose untersucht.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Sovaldi und einem anderen DAA engmaschig zu überwachen.

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin und Modafinil), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Sovaldi wird nicht empfohlen.

Patienten mit einer HBV-Koinfektion unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.“

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. Fachinformation Sovaldi 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir); Stand der Information: September. 2017.
4. Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort, single-arm study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir + ribavirin in adolescents and children with genotype 2 or 3 chronic HCV infection: study GS-US-334-1112; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
5. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017; 66(4): 1102-1110.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Roche Pharma. Fachinformation Copegus 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin); Stand der Information: Januar. 2015.
10. Roche Registration. Fachinformation Pegasys 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a); Stand der Information: Mai. 2017.
11. 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.

12. 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.
13. 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.e451.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Merck Sharp Dohme. Fachinformation IntronA 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon alfa-2b); Stand der Information: Dezember. 2015.
20. Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, Brown M, Tizzard SA, Mulla S et al. Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience. *Arch Dis Child* 2014; 99(6): 505-510.
21. Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, Giacchino R, Verucchi G, Camma C et al. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig Liver Dis* 2011; 43(4): 325-329.
22. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, Haber B, Lobritto S, Mohan P et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. *Hepatology* 2012; 56(2): 523-531.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2015/2016 nach Geschlecht bei Jugendlichen [online]. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf.
39. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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>.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.

52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Altersaufbau 2016 [online]. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2>.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 03.2017. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf.
60. 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.
61. 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.
62. 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>.
63. 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 18: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$) – Non-RCT, 1-armige Studie: Gesamtpopulation (Therapienaive und vorbehandelte Patienten mit CHC Genotyp 2 oder 3), SOF + RBV

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis
	n (%) ^b
SOC ^a PT ^a	SOF + RBV N = 50
1112	
Gesamtrate UE	40 (80)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (42)
Diarrhoe	3 (6)
Uebelkeit	11 (22)
Erbrechen	3 (6)
Schmerzen Unterbauch	3 (6)
Schmerzen Oberbauch	5 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (20)
Asthenie	6 (12)
Ermuedung	3 (6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	18 (36)
Nasopharyngitis	3 (6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (16)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	5 (10)
Appetit vermindert	3 (6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (14)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (30)
Kopfschmerzen	12 (24)
Schwindelgefuehl	4 (8)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (16)
Husten	3 (6)
Schmerzen im Oropharynx	3 (6)
Rhinorrhoe	3 (6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (24)
Ausschlag	4 (8)
a: MedDRA-Version 19; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen	
b: eigene Berechnungen	
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; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; 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 abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
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)?