



IQWiG-Berichte – Nr. 988

**Sofosbuvir
(chronische Hepatitis C bei
Kindern) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-64
Version: 1.0
Stand: 29.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.07.2020

Interne Auftragsnummer

A20-64

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, Kliniken Hirslanden Bern, Salem-Spital, Klinik Beau-Site, Klinik Permanence

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Viviane Rejjak
- Christiane Balg
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Ulrike Seay

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	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	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	13
2.4.2 Ergebnisse	15
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	19
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	19
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	23
3.2.1 Behandlungsdauer	23
3.2.2 Verbrauch	23
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6 Versorgungsanteile	24

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	29
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	32
	Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von SOF (+ RBV)	3
Tabelle 3: SOF (+ RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von SOF (+ RBV)	6
Tabelle 5: Studienpool – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	7
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	8
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	9
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	11
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	12
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	14
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	15
Tabelle 12: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	16
Tabelle 13: SOF (+ RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	17
Tabelle 14: SOF (+ RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	25
Tabelle 15: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	26
Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	26
Tabelle 17: Häufige UEs – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	33
Tabelle 18: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHC	chronische Hepatitis C
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PedsQL 4.0 SF15	Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOF	Sofosbuvir
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
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

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 24.07.2020 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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.

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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 24.07.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

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

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von SOF (+ RBV).

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; RBV: Ribavirin;
SOF: Sofosbuvir

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

SOF ist für Kinder 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 1-armige, offene Studie G334-1112 (im Folgenden als Studie 1112 benannt), in der die Gabe von SOF + RBV bei Kindern und Jugendlichen im Alter

von 3 bis < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3 untersucht wird, herangezogen. Die Studie umfasst verschiedene Alterskohorten. Die für die vorliegende Bewertung relevante Kohorte der 3- bis < 6-Jährigen umfasste 13 Kinder und die der 6- bis < 12-Jährigen 41 Kinder.

Zulassungsgemäß wurde SOF in der Studie 1112 in Kombination mit RBV verabreicht. Die Behandlung der Kinder wich teilweise von den Anforderungen der Fachinformation von SOF ab. Diese Abweichungen stellen aber in der vorliegenden Datenkonstellation die Berücksichtigung der Ergebnisse zu eingeschlossenen Endpunkten nicht infrage. Kinder mit CHC Genotyp 2 wurden 12 Wochen und Kinder mit CHC Genotyp 3 wurden 24 Wochen behandelt.

Bewertung der Studienergebnisse

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.

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

Nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (53 von 54 [98,1 %]) erreichten unter SOF + RBV das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) 12 Wochen (SVR12) bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR24). Unter beobachtendem Abwarten ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für das SVR somit ein Vorteil von SOF (+ RBV) ableitbar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Daten für den Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15 (PedsQL 4.0 SF15) vor. Für die Patientinnen und Patienten ergibt sich für den Gesamtscore zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung um 0,4 (Standardabweichung: 14,2) Punkte.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF (+ RBV) legt der pU ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden unter SOF + RBV keine Todesfälle, nur bei 1 Kind ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE; 1,9 %) und bei 1 Kind ein Abbruch wegen UE (1,9 %) beobachtet.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 98,1 %, keine Todesfälle und Auftreten von SUE bzw. Abbrüchen wegen UE bei jeweils 1,9 % der

Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) möglich. Die Ergebnisse können hinsichtlich des SVR von der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten 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.

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

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.

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

Diese Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Kinder ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose waren von der Studie 1112 ausgeschlossen.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3 ^b	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Kinder in der Studie 1112 waren therapienaiv (nur 1 Kind war vorbehandelt) und es wurden ausschließlich Kinder ohne Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden. c. SOF ist für Kinder 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 Zusatznutzens beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p>		

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 2 oder 3.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von SOF (+ RBV).

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; RBV: Ribavirin;
SOF: Sofosbuvir

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

SOF ist für Kinder nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen [2]. 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:

- Studienliste zu SOF + RBV (Stand zum 06.05.2020)
- bibliografische Recherche zu SOF + RBV (letzte Suche am 06.05.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu SOF + RBV (letzte Suche am 06.05.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu SOF + RBV (letzte Suche am 06.05.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu SOF + RBV (letzte Suche am 06.08.2020)
- Suche in Studienregistern zu SOF + RBV (letzte Suche am 06.08.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Kinder mit CHC zwischen 3 und < 12 Jahren keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von SOF (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU hat nach weiteren Untersuchungen zu SOF recherchiert und die 1-armige Studie G334-1112 (im Folgenden als Studie 1112 benannt) identifiziert, die bereits in der Nutzenbewertung von SOF bei Jugendlichen mit CHC bewertet wurde [3]. Eine Informationsbeschaffung nach Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie führte der pU nicht durch.

Auch für die weiteren Untersuchungen wurde die Vollständigkeit des Studienpools zu Studien mit SOF (+ RBV) überprüft. Durch die Überprüfung wurde hierzu keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
G334-1112 (1112 ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [4-7]	ja [3,8]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Bei der vom pU vorgelegten Studie 1112 handelt es sich um eine 1-armige Studie mit SOF + RBV. Obwohl es sich um eine 1-armige Studie handelt, können aufgrund der besonderen Datenkonstellation auf Basis dieser Studie dennoch Aussagen zum Zusatznutzen von SOF (+ RBV) bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3 getroffen werden. Die Studie 1112 wird daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Begründung dafür wird in Abschnitt 2.4.2 erläutert.

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	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
1112	1-armig	therapienaive und vorbehandelte Kinder und Jugendliche (3–< 18 Jahre) mit CHC Genotyp 2 oder 3	Genotyp 2: SOF + RBV für 12 Wochen (N = 31) Genotyp 3: SOF + RBV für 24 Wochen (N = 75) Kohorten: ▪ Kohorte 1: Jugendliche zwischen 12–< 18 Jahre (n = 52) ^b ▪ Kohorte 2 (Kinder 6–< 12 Jahre) und Kohorte 3 (Kinder 3–< 6 Jahre) (N = 54): ▫ Genotyp 2 (n = 18) ▫ Genotyp 3 (n = 36)	Screening: ≤ 4 Wochen PK-Einführungsphase: 7 Tage ^c Behandlung: 12 oder 24 Wochen ^d Nachbeobachtung: 24 Wochen	37 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Italien, Neuseeland, Russland, USA, Vereinigtes Königreich 07/2014–10/2018	primär: SVR12, Abbruch wegen UE sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht bewertet.</p> <p>c. Die PK-Einführungsphase umfasste nur einen Teil der Studienpopulation (geplant für mindestens 10 therapienaive Patientinnen und Patienten jeder Alterskohorte).</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, die bereits an der PK-Einführungsphase teilgenommen hatten, wurden nur so lange weiterbehandelt, bis die vorgesehene Gesamtbehandlungsdauer erreicht war.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; 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>Für 12 Wochen (Genotyp 2) bzw. 24 Wochen (Genotyp 3): Sofosbuvir^a 1-mal/Tag, oral, gewichtsabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 200 mg/Tag: Kinder \geq 17 kg^b ▪ 150 mg/Tag: Kinder < 17 kg <p>+</p> <p>Ribavirin 2-mal/Tag, oral, gewichtsabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 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 <hr/> <p>Vorbehandlung: Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IFN mit oder ohne RBV, abgeschlossen \geq 8 Wochen vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ regelmäßige Einnahme antiinflammatorischer Medikamente ▪ systemische Kortikosteroide für \geq 5 Tage <p>Begleitbehandlung: Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pulmonale oder nasale Kortikosteroide <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 28 Tage vor Studienbeginn bis Studienende <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erythropoese 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) ▪ 21 Tage vor Studienbeginn bis Studienende <ul style="list-style-type: none"> ▫ pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe (Johanniskraut, Echinacea, Mariendistel, chinesische Kräuter) ▫ Antimykotika (Rifampin, Rifabutin, Rifapentin) ▫ Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin) <hr/> <p>a. als Filmtablette oder als Granulat b. Laut Fachinformation von SOF [2] erhalten Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht \geq 35 kg 400 mg. IFN: Interferon; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir</p>

Die Studie 1112 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von SOF + RBV bei vorbehandelten oder therapie-naiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3.

Die Studie umfasste verschiedene Alterskohorten. Die für vorliegende Bewertung relevante Kohorte der 3- bis < 6-Jährigen umfasste 13 Kinder und die der 6- bis < 12-Jährigen 41 Kinder.

Kinder mit einer Humanes-Immundefizienzvirus-, Hepatitis-A- oder Hepatitis-B-Virus-Koinfektion oder einer dekompensierten Lebererkrankung waren aus der Studie ausgeschlossen. Kinder mit CHC Genotyp 2 wurden 12 Wochen und Kinder mit CHC Genotyp 3 wurden 24 Wochen behandelt.

Ein Teil der Patientinnen und Patienten jeder Alterskohorte nahm zu Beginn der Studie an einer 7-tägigen Pharmakokinetik-Einführungsphase teil, um die Eignung der Dosierung von SOF in Kombination mit RBV für die jeweilige Altersgruppe zu bestätigen. Die Patientinnen und Patienten mussten hierfür therapienaiv sein. 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.

SOF und RBV wurden jeweils weitgehend gemäß der Fachinformationen [2,9] verabreicht. SOF ist als Filmtablette oder als Granulat zugelassen. In der Studie 1112 wurde SOF in beiden Darreichungsformen eingesetzt. Das Granulat ist in Deutschland nicht verfügbar. SOF wurde in der Studie für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg zu 150 mg täglich verabreicht. Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 17 kg erhielten alle 200 mg SOF täglich. Gemäß Fachinformation sollen Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg eine tägliche Dosis von 400 mg SOF erhalten. Das Körpergewicht der Kinder in der Kohorte der 3- bis < 6-Jährigen betrug zwischen 13 kg und 19 kg, diese Kinder wurden also gemäß Fachinformation behandelt. Für die Kinder in der Kohorte der 6- bis < 12-Jährigen ist unklar, wie hoch in der Studie der Anteil der Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg war. Im Median betrug das Körpergewicht dieser Kinder 30 kg (Spannweite 15 kg bis 80 kg).

In der vorliegenden Datenkonstellation (siehe Abschnitt 2.4) wird davon ausgegangen, dass die teilweise Unterdosierung in der Studie 1112 für die Endpunkte der Morbidität nicht zur Unterschätzung des Ergebnisses führt. Für Endpunkte der Nebenwirkungen ist dies auf Basis der vom pU in Modul 4 A aufbereiteten Daten nicht per se ersichtlich. Allerdings wurde die Studie 1112 bereits in der Dossierbewertung zum Auftrag A17-55 für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren bewertet. Die in die Studie eingeschlossenen Jugendlichen erhielten SOF in einer Dosis von 1-mal 400 mg täglich (gemäß Zulassung). Bei dieser Dosierung sind keine Todesfälle, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) oder Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) aufgetreten. Da keines dieser Ereignisse bei Jugendlichen aufgetreten ist, wird für 6- bis < 12-jährige Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg für die vorliegende Bewertung nicht von einer Unterschätzung des Schadens in der Studie 1112 ausgegangen. Daher werden die Daten der 6- bis < 12-Jährigen aus der Studie 1112 trotz der teilweisen Unterdosierung von SOF übereinstimmend mit dem pU für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die primären Endpunkte der Studie sind das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12) und Abbruch wegen UE. Sekundäre Endpunkte sind das SVR24,

die gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Die Studie wurde im Oktober 2018 abgeschlossen.

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	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
1112	
Mortalität	
Gesamt mortalität	24 Wochen nach Therapieende
Morbidität	
SVR12	12 Wochen nach Therapieende
SVR24	24 Wochen nach Therapieende
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL 4.0 SF15	24 Wochen nach Therapieende
Nebenwirkungen	
UEs	30 Tage nach Therapieende
SUEs	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 Charakteristikum Kategorie	SOF + RBV		
	Kinder mit CHC GT 2 N = 18	Kinder mit CHC GT 3 N = 36	Gesamt N = 54
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	7 [3; 11]	8 [3; 11]	8 [3; 11]
Geschlecht [w / m], %	78/22	72/28	74/26
Abstammung, n (%)			
weiß	12 (66,7)	26 (72,2)	38 (70,4)
asiatisch	2 (11,1)	7 (19,4)	9 (16,7)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (5,6)	0 (0)	1 (1,9)
andere	3 (16,7)	3 (8,3)	6 (11,1)
HCV-Subgenotyp, n (%)			
2 ^a	3 (16,7)	0 (0)	3 (5,6)
2b	11 (61,1)	0 (0)	11 (20,4)
2a/c	4 (22,2)	0 (0)	4 (7,4)
3a	0 (0)	36 (100)	36 (66,7)
kompensierte Zirrhose, n (%)			
ja	0 (0)	0 (0)	0 (0)
nein	4 (22,2)	3 (8,3)	7 (13)
unbekannt	14 (77,8)	33 (91,7)	47 (87)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [I.E./ml], n (%)			
< 800 000	9 (50)	23 (63,9)	32 (59,3)
≥ 800 000	9 (50)	13 (36,1)	22 (40,7)
Vorbehandlungsstatus, n (%)			
therapienaiv	18 (100)	35 (97,2)	53 (98,1)
vorbehandelt	0 (0)	1 (2,8)	1 (1,9)
kein Ansprechen	n. z.	1 (100)	1 (100)
Rückfall	n. z.	0 (0)	0 (0)
IFN-Unverträglichkeit	n. z.	0 (0)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	1 (5,6 ^b)	0 (0)	1 (1,9 ^b)
Studienabbruch, n (%)	1 (5,6 ^b)	0 (0)	1 (1,9 ^b)
a. kein bestimmter Subgenotyp b. eigene Berechnung			
CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; Max.: Maximum; Min.: Minimum; 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; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich			

Die Kinder in die Studie 1112 waren im Mittel 8 Jahre alt. Ungefähr Dreiviertel der Kinder war weiblich, ebenfalls ca. Dreiviertel waren weißer Abstammung. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte den Hepatitis-C-Virus (HCV) Genotyp 3

(ca. Zweidrittel). Keines der in die Studie eingeschlossenen Kinder hatte eine bestätigte kompensierte Zirrhose, bei der überwiegenden Mehrheit war der Zirrhosestatus jedoch unbekannt. Fast alle in die Studie eingeschlossenen Kinder waren therapie-naiv, nur 1 Kind mit Genotyp 3 war bereits vorbehandelt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass in der Studie 1112 der Anteil der männlichen Kinder mit 26 % deutlich niedriger als der der weiblichen war. Der pU gibt an, dass es im Hinblick auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Anzahl der gemeldeten Neuinfektionen laut Robert Koch-Institut (RKI) [10] keine über die Jahre hinweg konstanten Unterschiede gab. Vielmehr seien wechselnd mehr weibliche oder mehr männliche Kinder betroffen.

Die meisten Kinder in der Studie 1112 (94 %) wurden nach Angaben des pU über den vertikalen Übertragungsweg infiziert. Dieser Transmissionsweg steht aus Sicht des pU im Einklang mit den in Deutschland relevanten Übertragungswegen, da gemäß der für Deutschland relevanten Leitlinie [11] der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern die vertikale Transmission sei.

Entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland sei der überwiegende Anteil der Kinder in der Studie 1112 (ca. 70 %) weißer Abstammung.

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

Der pU legt keine weiteren Daten zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - dauerhaft virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15 (PedsQL 4.0 SF15)
- Nebenwirkungen
 - SUE

- Abbruch wegen UE
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 A weitere Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen darstellt.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	SVR12	SVR24	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL 4.0 SF15)	SUEs	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs
1112	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a
a. Aufgrund der Datenlage ist eine Auswahl von spezifischen UE nicht möglich. PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis							

Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das SVR für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose nicht als direkt patientenrelevanter Endpunkt, sondern als ein ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom bewertet. Zur ausführlichen Begründung der Validität des Surrogats siehe die Nutzenbewertung zu Boceprevir [12]. Da diese Einschätzung auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht, ist sie mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden.

Spezifische UE

Der pU legt eine Auswahl spezifischer UE vor. Es ist unklar, inwieweit diese eine vollständige Darstellung relevanter spezifischer UE sicherstellt. Zudem werden Ergebnisse zu spezifischen UEs aufgrund der vorliegenden Datensituation, wegen der fehlenden aussagekräftigen Daten zu spezifischen UEs unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

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.

Tabelle 11 und Tabelle 12 fassen die Ergebnisse für die Studienpopulation der Kinder mit CHC Genotyp 2 oder 3 aus der Studie 1112 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen mit den häufigen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF + RBV	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
1112		
Mortalität		
Gesamtmortalität	54	0 (0)
Morbidität		
SVR12 ^a	54	53 (98,1)
Genotyp 2	18	17 (94,4)
Genotyp 3	36	36 (100)
SVR24 ^a	54	53 (98,1 ^b)
Genotyp 2	18	17 (94,4 ^b)
Genotyp 3	36	36 (100 ^b)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt)	54	48 (88,9 ^b)
Genotyp 2	18	14 (77,8)
Genotyp 3	36	34 (94,4)
SUEs	54	1 (1,9 ^b)
Genotyp 2	18	0 (0)
Genotyp 3	36	1 (2,8)
Abbruch wegen UEs	54	1 (1,9 ^b)
Genotyp 2	18	1 (5,6)
Genotyp 3	36	0 (0)
a. ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom		
b. eigene Berechnung		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF + RBV		
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 MW (SD) ^b
1112			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL (Gesamtscore, patientenberichtet) ^c	46 ^d	82,0 (13,16) ^d	0,4 (14,19) ^d
Genotyp 2	13	84,2 (10,13)	-2,9 (13,27)
Genotyp 3	33	81,1 (14,22)	1,7 (14,53)
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Bei fehlenden Werten zur FU-Woche 24 wird der letzte verfügbare Wert nach Beendigung der Behandlung imputiert. c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Der Fragebogen wurde bei Kindern im Alter von 3 bis 4 Jahren nur durch die Eltern bzw. den gesetzlichen Vormund ausgefüllt. d. eigene Berechnung FU: Follow-up; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir			

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) bei Kindern liegen Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1112 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es möglich, auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von SOF (+ RBV) zu treffen. Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

In der Studie haben nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, unbenommen des Genotyps 2 oder 3, (53 von 54 [98,1 %]), unter SOF + RBV das SVR12 bzw. SVR24 erreicht. Nur 1 Kind mit Genotyp 2 erreichte das SVR12 / SVR24 nicht. Dieses Kind brach die Studienmedikation an Tag 3 aufgrund eines UE ab (Abbruchgrund bevorzugter Begriff [PT]: anormaler Geschmack der Medikation).

Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für das SVR somit ein Vorteil von SOF (+ RBV) ableitbar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Daten für den PedsQL 4.0 SF15 vor. Der Fragebogen umfasst 15 Fragen und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion sowie schulische Funktion ab [13]. Für die Patientinnen und Patienten ergibt sich für den Gesamtscore zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung um 0,4 (Standardabweichung: 14,2) Punkte.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF (+ RBV) legt der pU ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden unter SOF + RBV keine Todesfälle, nur 1 SUE (1,9 %) und 1 Abbruch wegen UE (1,9 %) beobachtet.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 98,1 %, keine Todesfälle und Auftreten von SUE bzw. Abbrüchen wegen UE bei jeweils 1,9 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) möglich. Die Ergebnisse können hinsichtlich des SVR unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten 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 beobachtendes Abwarten 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 Kindern mit CHC Genotyp 2 oder 3.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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 Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3 ^b	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Kinder in der Studie 1112 waren therapienaiv (nur 1 Kind war vorbehandelt) und es wurden ausschließlich Kinder ohne Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden.</p> <p>c. SOF ist für Kinder nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen [2]. Aussagen zum Zusatznutzens beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p>		

Zusammenfassend ergibt sich für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Dieser Zusatznutzen bezieht

sich ausschließlich auf Kinder ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose waren von der Studie 1112 ausgeschlossen.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3 einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von SOF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie 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 HCV-Infektion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

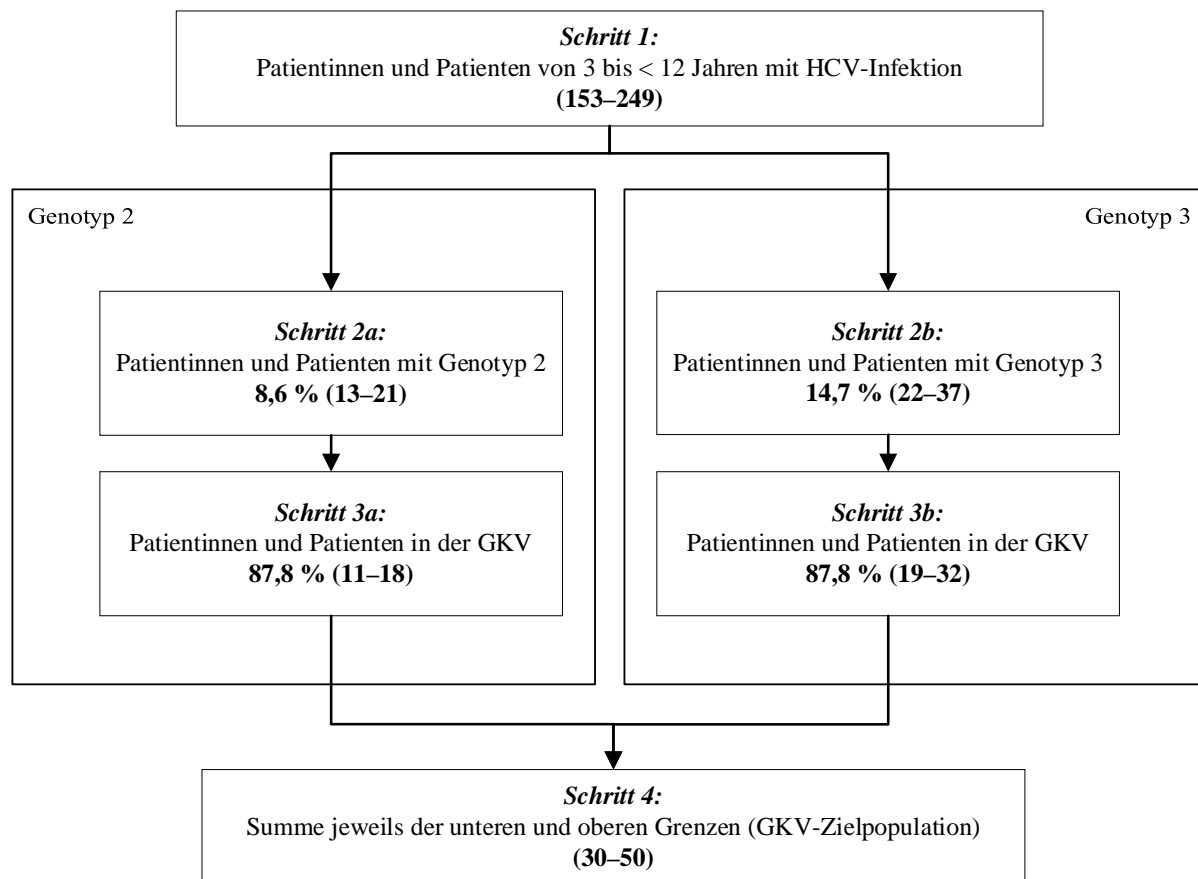
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung von SOF [14] als Kinder von 3 bis < 12 Jahren mit einer CHC vom Genotyp 2 oder 3. Dies ist die Patientenpopulation, um die die Zulassung von SOF nun erweitert wurde und für die SOF ausschließlich in Kombination mit RBV infrage kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in Therapien mit einem deutlich verbesserten Nebenwirkungsprofil, dies insbesondere bei Kindern mit CHC vom Genotyp 2 oder 3.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1) Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit bekannter HCV-Infektion mithilfe einer am 14.05.2020 erfolgten Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [10]. Aus der Datenbank mit Datenstand von Anfang April 2020 ist die Anzahl der Meldedefälle je Diagnosejahr und Altersgruppe (1-Jahres-Intervalle) zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU für die untere Grenze die im Zeitraum der Jahre 2009 bis 2019 gemeldeten Fälle, die im Laufe des Jahres 2020 die Alterskategorie von 3 bis < 12 Jahren erreichen (Anzahl: 153). Für die obere Grenze berücksichtigt der pU zusätzlich die im selben Zeitraum gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter (Anzahl: 96), woraus sich – summiert mit der unteren Grenze – eine obere Grenze von 249 gemeldeten Fällen ergibt.

Schritt 2a) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2

Der pU entnimmt einer S3-Leitlinie [11] für Kinder und Jugendliche mit HCV-Infektion einen Anteilswert von 8,6 % für den Genotyp 2. Der pU wendet diesen Anteilswert auf die Spanne

aus Schritt 1 an und gibt somit eine Anzahl von 13 bis 21 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 an.

Schritt 2b) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3

Der pU entnimmt der bereits zu Schritt 2a genannten S3-Leitlinie [11] für Kinder und Jugendliche mit HCV-Infektion einen Anteilswert von 14,7 % für den Genotyp 3. Der pU wendet diesen Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 1 an und gibt somit eine Anzahl von 22 bis 37 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 an.

Schritt 3a) von Schritt 2a diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 11 bis 18 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 in der GKV.

Schritt 3b) von Schritt 2b diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 19 bis 32 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 in der GKV.

Schritt 4) Summe der Ergebnisse aus den Schritten 3a und 3b

Aus den Ergebnissen aus den Schritten 3a und 3b bildet der pU die Summe der unteren Grenzen sowie die Summe der oberen Grenzen. Als Ergebnis gibt der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 30 bis 50 Patientinnen und Patienten an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Diese Anzahl (Summe über beide Genotypen) ist für gemeldete Fälle in der Größenordnung plausibel. Jedoch liegen teilweise unzureichende Daten vor, durch die die vom pU angegebenen Anzahlen je Genotyp mit Unsicherheit behaftet sind. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

Der pU hat nicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bereits erfolgter Spontanheilung abgezogen. In einer vom pU zitierten Quelle wird für vertikal infizierte Kinder ein Anteilswert von bis zu 25 % mit Spontanheilung angegeben [17]. Der pU erläutert zwar, dass eine Spontanheilung nach vertikaler Ansteckung bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten in der hier relevanten Altersgruppe nicht zu erwarten sei. Es ist jedoch zu beachten, dass die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten einen großen Teil umfasst, der vor Vollendung des 1. Lebensjahrs gemeldet wurde (und inzwischen im Altersbereich des Anwendungsgebiets liegt). Ein Teil insbesondere dieser Patientinnen und Patienten kann im Zeitverlauf auch vor dem 3. Lebensjahr eine Spontanheilung aufgewiesen haben.

Andererseits sind die folgenden Fälle in der Herleitung des pU nicht berücksichtigt:

- Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2020 gemeldet wurden und eine CHC aufweisen, und
- Patientinnen und Patienten, die erst im Laufe des Jahres 2020 das Alter von 12 Jahren erreichen und somit bis dahin noch Teil der Zielpopulation sind.

Bei Berücksichtigung der aufgeführten Faktoren zur Unter- sowie zur Überschätzung wird in der Gesamtschau in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die vom pU in Schritt 1 angegebene Spanne der gemeldeten Fälle in der Größenordnung plausibel ist.

Zu Schritten 2a und 2b)

Die vom pU je Genotyp angegebene Spanne ist mit Unsicherheit behaftet, da die zugrunde liegenden Anteilswerte eine eingeschränkte Aktualität aufweisen (Erhebungen hauptsächlich im Zeitraum der Jahre 2002 bis 2010) und sich nicht (ausschließlich) auf Kohorten in Deutschland beziehen [18-22]. Dies ist zu berücksichtigen, da die Verteilung der Genotypen regional sehr unterschiedlich ist [23]. Darüber hinaus handelt es sich um eher kleine Kohorten. Dies ist auch bedingt durch die geringe Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit CHC und führt zu entsprechend geringer Präzision bei der Schätzung der Anteilswerte für die seltenen Genotypen 2 und 3.

Zu Schritt 4)

Obwohl die vom pU je Genotyp angegebene Spanne mit Unsicherheit behaftet ist (siehe vorigen Absatz), ist die Summe der Spannen für die gemeldeten Fälle in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel. Dies liegt auch darin begründet, dass in Deutschland über alle Altersgruppen etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle den Genotyp 1 aufweisen und die Genotypen, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind (4 und höher), selten bzw. sehr selten sind [23]. Auch für Kinder und Jugendliche in Deutschland wurde berichtet, dass etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle den Genotyp 1 aufweisen [19]. Somit erscheint es plausibel, dass die Summe der Spannen zu den Genotypen 2 und 3 nahezu $\frac{1}{4}$ der gemeldeten Fälle aus Schritt 1 darstellt.

Wenn man davon ausgeht, dass auch noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle von der GKV-Zielpopulation umfasst sind, so kann deren Anzahl der Patientinnen und Patienten auch größer sein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU diskutiert Gründe für eine mögliche Zunahme sowie für eine mögliche Abnahme der HCV-Prävalenz und -Inzidenz, wobei laut pU insgesamt aufgrund der hohen Heilungsraten und durch Senkung des Transmissionsrisikos langfristig eher eine Abnahme von sowohl der HCV-Prävalenz als auch der -Inzidenz zu erwarten ist. Dies gilt laut pU auch für Kinder von 3 bis < 12 Jahren mit HCV vom Genotyp 2 oder 3.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 14 in Verbindung mit Tabelle 15.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten benannt. Der pU gibt an, dass für diese Therapie die Anzahl der Behandlungen, der Verbrauch, die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von SOF in Kombination mit RBV entsprechen der Zulassung [14]. In Abhängigkeit vom Genotyp beträgt die Behandlungsdauer 12 oder 24 Wochen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von SOF entsprechen der Zulassung [14].

Der Verbrauch von SOF und RBV richtet sich nach dem Körpergewicht (KG) [14]. Der pU veranschlagt für Patientinnen und Patienten mit < 17 kg KG das durchschnittliche KG 3-Jähriger (16,1 kg [24]) und für Patientinnen und Patienten mit > 35 kg für die obere Grenze das durchschnittliche KG 11-Jähriger (43,5 kg [24]). Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von SOF und RBV den Zulassungen [9,14].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt für alle SOF-Präparate die gleichen Kosten pro Packung an. Die Angaben geben für Packungen mit 28 Filmtabletten zu je 400 mg SOF korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2020 wieder. Die Packungen mit 28 Filmtabletten zu je 200 mg SOF sind zum Stand 15.08.2020 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet. Bei Veranschlagung des Mehrwertsteuersatzes von 19 % stimmen die Kosten pro Packung mit denen zur Wirkstärke 400 mg SOF je Filmtablette überein. Für die übrigen SOF-Präparate (Packungen mit 28 Granulat-Beuteln zu je 200 mg SOF sowie Packungen mit 28 Granulat-Beuteln zu je 150 mg SOF) sind die Angaben des pU nicht bewertbar, da diese Präparate während der Erstellung der vorliegenden Bewertung noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet waren.

Die Angaben des pU zu den Kosten von RBV geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2020 wieder.

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [25]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für SOF in Kombination mit RBV 1-malige Kosten in Höhe von 85 € für die Bestimmung des HCV-Genotyps. Laut Dossievorlage sind jedoch Leistungen anzugeben, welche bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entstehen. Bei der Bestimmung des HCV-Genotyps handelt es sich um eine Leistung, die vor einer möglichen Anwendung von SOF in Kombination mit RBV entsteht und nicht zwingend in einer Anwendung dieser Kombination resultiert.

Durch die Kombination mit RBV entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise HCV-RNA-Bestimmungen [9], die vom pU unberücksichtigt bleiben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für SOF in Kombination mit RBV ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 43 874,17 € bis 87 912,46 € bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen (bei Vorliegen des Genotyps 2 [14]) sowie 87 538,78 € bis 175 615,36 € bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen (bei Vorliegen des Genotyps 3; diese Behandlungsdauer kann außerdem bei Vorliegen des Genotyps 2 erwogen werden [14]). Die Jahrestherapiekosten bestehen aus den Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind unter Annahme gleicher Kosten pro Packung je SOF-Präparat bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % (siehe Abschnitt 3.2.3) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weichen von den Angaben des pU ab (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für beobachtendes Abwarten sind die Jahrestherapiekosten laut pU patientenindividuell. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt die Wirkstoffe, bei deren Anwendung SOF in Kombination mit RBV kontraindiziert ist [14], auf. Laut pU ergeben sich aufgrund verfügbarer Alternativen keine Einschränkungen der Versorgungsanteile.

Der pU gibt an, dass in der Studie 1112 bei Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren 1 Therapieabbruch auftrat.

Der pU erwartet, dass im Jahr 2020 etwa 70 % der Kinder von 3 bis < 12 Jahren mit einer CHC vom Genotyp 2 oder 3 umgestellt werden. Für das Jahr 2021 erwartet er einen Marktanteil von ca. 20 % und für das Jahr 2022 ca. 0 %.

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 Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet.

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 14 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 14: SOF (+ RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3 ^b	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Kinder in der Studie 1112 waren therapienaiv (nur 1 Kind war vorbehandelt) und es wurden ausschließlich Kinder ohne Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden. c. SOF ist für Kinder nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen [2]. Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; 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 15: 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
SOF	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3, davon	30–50	Die Angabe ist für gemeldete Fälle in der Größenordnung plausibel. Wenn man davon ausgeht, dass auch noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle von der GKV-Zielpopulation umfasst sind, so kann deren Anzahl der Patientinnen und Patienten auch größer sein.
	GT 2	11–18	Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet, da die zugrunde liegenden Anteilswerte eine eingeschränkte Aktualität aufweisen und sich auf kleine und nicht (ausschließlich) Kohorten in Deutschland beziehen. Dies ist zu berücksichtigen, da die Verteilung der GT regional sehr unterschiedlich ist.
	GT 3	19–32	
a. Angaben des pU CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
SOF (+ RBV) (12 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2	43 874,17– 87 912,46	Die Arzneimittelkosten sind unter Annahme gleicher Kosten pro Packung je SOF-Präparat bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weichen von den Angaben des pU ab.
SOF (+ RBV) (24 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 ^b oder 3	87 538,78– 175 615,36	
beobachtendes Abwarten	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3	patientenindividuell	Die Angabe ist plausibel.
a. Angaben des pU. Sie bestehen für SOF (+ RBV) aus Arzneimittelkosten, die auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 % beruhen, sowie Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. b. Die Behandlungsdauer von 24 Wochen kann laut Zulassung [14] bei Vorliegen des GT 2 erwogen werden. CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir			

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 dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von SOF sind in der Produktinformation sowie dem Risk Management Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung der CHC erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis von SOF für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren ist vom Gewicht abhängig (siehe Tabelle 2 der Fachinformation zu den Filmtabletten und zum Granulat).

SOF ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit SOF wird nicht empfohlen.

Tabelle 1-12: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für Erwachsene und Kinder und Jugendliche, die eine Kombinationstherapie mit SOF erhalten

Patientengruppe^a	Behandlung	Dauer
Erwachsene mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6	SOF + RBV ^b + PEG-IFN	12 Wochen ^{c,d}
	SOF + RBV ^b Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit PEG-IFN ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber PEG-IFN haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	24 Wochen
Erwachsene und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom GT 2	SOF ^e + RBV ^{b,f}	12 Wochen ^d
Erwachsene mit CHC vom GT 3	SOF + RBV ^b + PEG-IFN	12 Wochen ^d
	SOF + RBV ^b	24 Wochen
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom GT 3	SOF ^e + RBV ^f	24 Wochen
Erwachsene mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	SOF + RBV ^b	Bis zur Lebertransplantation ^g

Tabelle 1-12: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für Erwachsene und Kinder und Jugendliche, die eine Kombinationstherapie mit SOF erhalten

Patientengruppe^a	Behandlung	Dauer
<p><i>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV.</i></p> <p><i>b: Erwachsene: RBV gewichtsabhängig (<75 kg = 1.000 mg und ≥75 kg = 1.200 mg); orale Gabe in zwei Teildosen mit einer Mahlzeit.</i></p> <p><i>c: Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion liegen keine Daten zur Kombination von SOF mit RBV und PEG-IFN vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</i></p> <p><i>d: 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 Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, Interleukin 28 B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und RBV) assoziiert waren.</i></p> <p><i>e: Siehe Tabelle 2 der Fachinformation zu Filmtabletten und Granulat für gewichtsabhängige Dosisempfehlungen für SOF für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.</i></p> <p><i>f: Siehe Tabelle 4 der Fachinformation für gewichtsabhängige Dosisempfehlungen für RBV für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.</i></p> <p><i>g: Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.</i></p> <p><i>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</i></p>		

Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren wird die in der Fachinformation in Tabelle 4 angegebene Dosierung von RBV empfohlen, wobei RBV in zwei Teildosen aufgeteilt und mit einer Mahlzeit gegeben wird.

Eine Dosisreduktion von SOF 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 dekompensierter Zirrhose bestimmt. Patienten mit einer Hepatitis B-Virus-Koinfektion sollten entsprechend aktuell geltenden klinischen 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]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. GILEAD. Sovaldi Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2020 [Zugriff: 31.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-55 [online]. 11.01.2018 [Zugriff: 22.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 582). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-55_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
4. Gilead Sciences. Safety and efficacy of sofosbuvir + ribavirin in adolescents and children with genotype 2 or 3 chronic HCV infection: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2019 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175758>.
5. 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: 13.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002283-32.
6. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 16.03.2019 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002283-32/results>.
7. Gilead Sciences. Safety and efficacy of sofosbuvir + ribavirin in adolescents and children with genotype 2 or 3 chronic HCV infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2019 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02175758>.
8. Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, Kelly DA, Nightingale S et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for children aged 3 to <12 years with hepatitis c virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology 2020; 71(1): 31-43.
9. MSD. REBETOL 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 03.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

10. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2001-2019 bei Kindern [online]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
11. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection: AWMF-Register-No.: 021/012. Z Gastroenterol 2018; 56(7): 756-838.
12. 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.
13. Varni JW. The PedsQL Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory: about the model [online]. [Zugriff: 06.10.2020]. URL: https://www.pedsq.org/about_pedsq.html.
14. European Medicines Agency. Sovaldi: European public assessment report; product Information [Deutsch] [online]. 14.08.2020 [Zugriff: 15.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sovaldi-epar-product-information_de.pdf.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF20 Bund; Stand: März [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Altersaufbau 2019 für Deutschland; Variante 2: Bevölkerungsmilieu (G2L2W2) [online]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2>.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. 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.
22. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 450-458.e1.
23. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61(1): 77-87.
24. 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.
25. Bundesministerium der Finanzen. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil 1* 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Häufige SUEs wurden in der Studie 1112 anhand des oben beschriebenen Vorgehens nicht identifiziert. Daher entfällt die Tabelle zu häufigen SUEs.

Tabelle 17: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	CHC GT 2 12 Wochen N = 18	CHC GT 3 24 Wochen N = 36	Gesamt ^c N = 54
1112			
Gesamtrate UEs	14 (77,8)	34 (94,4)	48 (88,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (38,9)	24 (66,7)	31 (57,4)
Erbrechen	5 (27,8)	14 (38,9)	19 (35,2)
Übelkeit	0	5 (13,9)	5 (9,3)
Diarrhö	3 (16,7)	6 (16,7)	9 (16,7)
Abdominale Schmerzen im Oberbauch	2 (11,1)	0	2 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (33,3)	9 (25,0)	15 (27,8)
Fatigue	4 (22,2)	6 (16,7)	10 (18,5)
Fieber	1 (5,6)	4 (11,1)	5 (9,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (22,2)	15 (41,7)	19 (35,2)
Nasopharyngitis	1 (5,6)	4 (11,1)	5 (9,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (5,6)	8 (22,2)	9 (16,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (11,1)	5 (13,9)	7 (13,0)
Verminderter Appetit	2 (11,1)	5 (13,9)	7 (13,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	4 (11,1)	4 (7,4)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (22,2)	9 (25,0)	13 (24,1)
Kopfschmerzen	4 (22,2)	8 (22,2)	12 (22,2)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (22,2)	4 (11,1)	8 (14,8)
Reizbarkeit	2 (11,1)	0	2 (3,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (22,2)	17 (47,2)	21 (38,9)
Husten	2 (11,1)	7 (19,4)	9 (16,7)
Oropharyngeale Schmerzen	0	5 (13,9)	5 (9,3)
Rhinorrhö	1 (5,6)	4 (11,1)	5 (9,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (11,1)	8 (22,2)	10 (18,5)
<p>a. Ergebnisse, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind ODER die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version: 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; 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</p>			

Tabelle 18: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF + RBV

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	CHC GT 2 12 Wochen N = 18	CHC GT 3 24 Wochen N = 36	Gesamt ^b N = 54
SOC^a			
PT^a			
1112			
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	1 (5,6)	0	1 (1,9)
Anwendungsproblem	1 (5,6)	0	1 (1,9)
Anormaler Geschmack der Medikation	1 (5,6)	0	1 (1,9)
a. MedDRA-Version: 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen			
b. eigene Berechnung			
CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis			

Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	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 von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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