



IQWiG-Berichte – Nr. 1016

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

Dossierbewertung

Auftrag: A20-86
Version: 1.0
Stand: 23.12.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.09.2020

Interne Auftragsnummer

A20-86

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

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

- Ulrike Mikulić
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Matthias Maiworm
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Sofosbuvir, Velpatasvir, Hepatitis C – Chronische, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03022981

Keywords: Sofosbuvir, Velpatasvir, Hepatitis C – Chronic, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03022981

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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	8
2.3 Fragestellung 1: Kinder (6 bis < 12 Jahre)	8
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	9
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	16
2.3.2.2 Ergebnisse	18
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
2.4 Fragestellungen 2a und 2b: Jugendliche (12 bis < 18 Jahre)	22
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	22
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	22
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	23
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	24
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	24
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	24
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	24
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	27
3.2.1 Behandlungsdauer	27
3.2.2 Verbrauch	28

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	29
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	29
3.2.6	Versorgungsanteile	29
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	30
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	30
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	31
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
5	Literatur	36
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	38
	Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL	3
Tabelle 3: SOF/VEL – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL	8
Tabelle 5: Studienpool – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL..	13
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL	15
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL	17
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL.....	19
Tabelle 12: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL.....	20
Tabelle 13: SOF/VEL – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 14: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	25
Tabelle 15: SOF/VEL – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 16: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	31
Tabelle 17: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	32
Tabelle 18: Häufige UEs – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL	39
Tabelle 19: Häufige SUEs – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL.....	40
Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHC	chronische Hepatitis C
DAA	Direct-acting antiviral Agent (direkt wirkende antivirale Substanz)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
INF	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR12 / SVR24	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 12 / 24 Wochen nach Therapieende
UE	unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir

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 der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.09.2020 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.

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
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: <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)
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 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.09.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit chronischer Hepatitis C (CHC).

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL

Fragestellungen	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC	beobachtendes Abwarten ^b
2	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC	
2a	mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir
2b	mit Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon + Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen angewendet. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; (Peg)Interferon: (pegyliertes) Interferon; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>		

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

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

Ergebnisse für Fragestellung 1: Kinder (6 bis < 12 Jahre)***Studienpool und Patientenpopulation***

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die 1-armige Studie G342-1143 herangezogen (im Folgenden als Studie 1143 bezeichnet), in der die Gabe von SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC jeglichen Genotyps untersucht wird. Die Studie umfasst 3 verschiedene Alterskohorten. In die für die vorliegende Fragestellung relevante Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen waren 73 Kinder eingeschlossen.

Alle Kinder in der relevanten Kohorte erhielten unabhängig von ihrem Gewicht 200/50 mg SOF/VEL für 12 Wochen. Laut Fachinformation ist die Dosis von 200/50 mg SOF/VEL bei einem Körpergewicht von ≥ 17 bis < 30 kg zugelassen. Ab einem Körpergewicht von 30 kg beträgt die tägliche Dosis 400/100 mg SOF/VEL. Da die Dosierung in der Studie altersadaptiert und nicht körperlsgewichtsadaptiert vorgenommen wurde, war die Behandlung bei Kindern zwischen 6 und < 12 Jahren, die bereits > 30 kg wogen, unterdosiert. Dies betrifft 28 der 73 Kinder (38,4 %).

In der vorliegenden Datenkonstellation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Daten der gesamten Kohorte der 6 bis 12-Jährigen geeignet sind Aussagen zum Zusatznutzen für die Fragestellung 1 abzuleiten, weil die beschriebene Unterdosierung sich nicht relevant auf die Studienergebnisse auswirkt.

In der relevanten Kohorte 2 der Studie waren die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überwiegend mit Hepatitis-C-Viren (HCV) vom Genotyp 1 infiziert. HCV-Genotyp 2 hatten nur 2 Kinder, Genotyp 4 nur 4 Kinder und keins der Kinder hatte HCV-Genotyp 5 oder 6.

Verzerrungspotenzial

Da die vorliegende Bewertung auf einer 1-armigen Studie ohne vergleichende Bewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossene Studie, sowie für die eingeschlossenen Endpunkte verzichtet. Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

Bewertung der Studienergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren liegen Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1143 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

In der Studie 1143 erreichen rund 93 % der 6 bis < 12-jährigen Patientinnen und Patienten unter SOF/VEL ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR 12 bzw. 24). Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Somit ist auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien beim SVR ein Vorteil von SOF/VEL ableitbar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mit dem Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15 beträgt die Änderung des Gesamtscores von Studienbeginn zu Follow-up-Woche 24 in der gesamten Kohorte 4,2 Punkte (Standardabweichung: 13,7 Punkte).

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF/VEL liegen ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden unter SOF/VEL keine Todesfälle und nur einzelne Fälle von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) beobachtet (jeweils 2 [2,7 %]).

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei > 93 % der Patientinnen und Patienten, keine Todesfälle, sowie SUEs und Abbrüchen wegen UEs bei jeweils nur 2,7 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF/VEL möglich. Die Ergebnisse zum SVR können von der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Ferner stellt das in der Studie unter SOF/VEL 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/VEL bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren mit CHC. Da nur 2 Kinder mit HCV-Genotyp 2, 4 Kinder mit Genotyp 4 und keine mit Genotyp 5 oder 6 in die Studie eingeschlossen wurden, besteht der Zusatznutzen ausschließlich für Kinder mit Genotyp 1 oder 3.

Ergebnisse für Fragestellungen 2a und 2b: Jugendliche (12 bis < 18 Jahre)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende RCT mit SOF/VEL für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren.

Insgesamt legt der pU für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und beansprucht keinen Zusatznutzen für SOF/VEL.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Kinder (6 bis < 12 Jahre)

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten und weil das SVR 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 für Kinder mit CHC-Genotyp 1 oder 3 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Kinder ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose wurde in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

Für Kinder mit CHC-Genotyp 2, 4, 5 oder 6 gibt es jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 2a und 2b: Jugendliche (12 bis < 18 Jahre)

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von SOF/VEL.

Tabelle 3: SOF/VEL – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellungen	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC		
	▪ Genotyp 1 oder 3 ^b	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	▪ Genotyp 2, 4, 5 oder 6 ^c	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC		
2a	▪ Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir	Zusatznutzen nicht belegt
2b	▪ Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie 1143 wurden keine Kinder mit bestätigter Diagnose einer Zirrhose, sowie keine Kinder mit HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können keine Aussagen zum Zusatznutzen für diese Populationen getroffen werden.</p> <p>c. In die Studie 1143 wurden nur 2 Kinder mit Genotyp 2 bzw. 4 Kinder mit Genotyp 4 und keine Kinder mit Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen. Daher können für CHC-Infektionen mit diesen Genotypen keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</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/Velpatasvir (SOF/VEL) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von SOF/VEL.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL

Fragestellungen	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC	beobachtendes Abwarten ^b
2	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC	
2a	mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir
2b	mit Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon + Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen angewendet. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; (Peg)Interferon: (pegyliertes) Interferon; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>		

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

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

2.3 Fragestellung 1: Kinder (6 bis < 12 Jahre)

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL (Stand zum 24.07.2020)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.07.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu SOF/VEL (letzte Suche am 08.07.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.07.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 20.10.2020)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 06.10.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Kinder zwischen 6 und < 12 Jahren mit CHC keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für einen direkten Vergleich von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU hat ferner eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention durchgeführt und dabei die 1-armige Studie G342-1143 identifiziert (im Folgenden als Studie 1143 bezeichnet). Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führte er nicht durch.

Auch für die weiteren Untersuchungen wurde die Vollständigkeit des Studienpools zu Studien mit SOF/VEL überprüft. Durch die Überprüfung wurde hierzu keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL

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])	Registereinträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
G342-1143 (1143 ^c)	ja	ja	nein	ja [3,4]	ja [5-8]	nein
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>						

Bei der vom pU vorgelegten Studie 1143 handelt es sich um eine 1-armige Studie mit SOF/VEL ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich um eine 1-armige Studie handelt, können aufgrund der besonderen Datenkonstellation auf Basis dieser Studie dennoch Aussagen zum Zusatznutzen von SOF/VEL bei Kindern zwischen 6 und < 12 Jahren mit CHC getroffen werden. Die Studie wird daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Begründung hierfür findet sich in Abschnitt 2.3.2.2.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
1143	1-armig	Kinder und Jugendliche (3 bis < 18 Jahre) mit CHC (alle Genotypen ^b)	SOF/VEL: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte 1 Jugendliche 12 bis < 18 Jahre (N = 102)^c ▪ Kohorte 2 Kinder 6 bis < 12 Jahre (N = 73) ▪ Kohorte 3 Kinder 3 bis < 6 Jahre (N = 41)^c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 42 Tage ▪ PK-Einführungsphase: 7 Tag^d ▪ Behandlung: 12 Wochen^e ▪ Nachbeobachtung^{f, g}: 24 Wochen 	28 Zentren in Belgien, Italien, USA, Vereinigtes Königreich 01/2017–02/2020	primär: UEs, Abbruch wegen UEs sekundär: SVR12, SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität
<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. Es wurden in der Gesamtpopulation der Studie keine Patientinnen und Patienten mit Genotyp 5 eingeschlossen. In der relevanten Kohorte 2 wurden auch keine Patientinnen und Patienten mit Genotyp 6 eingeschlossen.</p> <p>c. Die Kohorte ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Die PK-Einführungsphase umfasste nur einen Teil der Studienpopulation (geplant für mindestens 17 Patientinnen und Patienten jeder Kohorte)</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die bereits an der PK-Einführungsphase teilgenommen hatten, wurden nur so lange weiterbehandelt bis die vorgesehene Gesamtbehandlungsdauer von 12 Wochen erreicht war.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. Langzeitnachbeobachtung (5 Jahre) im Rahmen einer separaten Studie (GS-US- 334-1113) für Patientinnen und Patienten, die keine andere anti-HCV-Therapie initiieren.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PK: Pharmakokinetik; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR12 bzw. 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL

Studie	Intervention
1143	<p>Kohorte 2: Kinder: 6 bis < 12 Jahre^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF 200 mg / VEL 50 mg, 1-mal/Tag, oral, für 12 Wochen^b <p>Vorbehandlung</p> <p>erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IFN mit oder ohne RBV und mit oder ohne einen Proteaseinhibitor (abgeschlossen \geq 8 Wochen vor Studienbeginn) <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme eines HCV-NS5A-Inhibitors <p>Begleitbehandlung</p> <p>nicht erlaubt, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 60 Tage vor Studienbeginn bis Therapieende <ul style="list-style-type: none"> ▫ kardiale Medikation (Amiodaron) ▪ 21 Tage vor Studienbeginn bis Studienende <ul style="list-style-type: none"> ▫ Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) ▫ Antimykotika (Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin) ▫ pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe (Johanniskraut, Echinacea, Mariendistel [Silymarin], chinesische Heilkräuter) ▫ weitere Wirkstoffe: Bosentan, Modafinil, Sulfasalazin, Methotrexat
<p>a. Laut Fachinformation von SOF/VEL [9] beträgt die Dosis für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von \geq 17 bis < 30 kg 200 / 50 mg pro Tag und ab 30 kg 400 / 100 mg pro Tag.</p> <p>b. bei Schluckunfähigkeit: 4 x 50/12,5 mg Granulat</p> <p>HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; NS5A: Nichtstruktur-Protein 5A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>	

Die Studie 1143 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC jeglichen Genotyps.

Insgesamt wurden 216 Kinder und Jugendliche abhängig von ihrem Alter in die 3 Kohorten der Studie eingeschlossen. Für die vorliegende Fragestellung ist die Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen relevant, in die 73 Kinder eingeschlossen wurden. Kinder mit einer aktuellen oder früheren Leberdekompensation oder einer Koinfektion mit humanem Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis-A-Virus (HAV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) sollten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Patientinnen und Patienten sollten entweder vorbehandelt, nicht vorbehandelt oder Interferon (INF)-intolerant sein. Therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mussten eine Behandlung mit INF mit oder ohne Ribavirin (RBV) und mit oder ohne Proteaseinhibitor aufgrund von Therapieversagen oder Unverträglichkeit mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen haben.

Ein Teil der Patientinnen und Patienten jeder Alterskohorte nahm zu Beginn der Studie an einer 7-tägigen Pharmakokinetik-Einführungsphase teil, deren Ziel darin bestand, die Eignung der SOF/VEL-Dosierung für die jeweilige Altersgruppe zu bestätigen. Nach dieser Einführungsphase führten die Patientinnen und Patienten die Therapie in der Behandlungsphase ohne Unterbrechung weiter bis zum Erreichen der vorgesehenen Gesamtbehandlungsdauer von

12 Wochen. Weitere Patientinnen und Patienten wurden nach Auswertung der Pharmakokinetik-Einführungsphase direkt in die Behandlungsphase aufgenommen.

Kinder zwischen 6 und < 12 Jahren erhielten in der Studie 200/50 mg SOF/VEL täglich unabhängig vom Körpergewicht. Somit wurde ein Teil der Kinder nicht zulassungskonform behandelt, da die Zulassung von SOF/VEL ab einem Körpergewicht von 30 kg eine höhere Dosis vorsieht (detaillierte Diskussion dazu siehe weiter unten). Außerdem konnte bei Schluckunfähigkeit SOF/VEL als Granulat angewendet werden. Das Granulat ist in Deutschland nicht zugelassen [9]. Es wurden jedoch nur 2 der 73 Kinder (2,7 %) der relevanten Kohorte mit dem Granulat behandelt.

Der primäre Endpunkt der Studie 1143 sind unerwünschte Ereignisse (UEs), mit besonderem Fokus auf UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führen. Sekundäre Endpunkte sind das dauerhafte virologische Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR12 und SVR24) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Studie 1143 wurde im Februar 2020 abgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten konnten anschließend an einer separaten Studie zur Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, wenn sie keine andere anti-Hepatitis-C-Virus(anti-HCV)-Therapie begannen. (GS-US-334-1113).

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/VEL

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
1143	
Mortalität	
Gesamt mortalität	24 Wochen nach Therapieende ^a
Morbidität	
SVR12	12 Wochen nach Therapieende
SVR24	24 Wochen nach Therapieende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL 4.0 SF15	24 Wochen nach Therapieende
Nebenwirkungen	
UEs	4 Wochen nach Therapieende
SUEs	24 Wochen nach Therapieende
a. Todesfälle wurden im Rahmen der SUEs erfasst	
PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; 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; VEL: Velpatasvir	

Vom pU dargestellte Patientenpopulationen

Wie bereits oben beschrieben, ist laut Fachinformation die Dosis von 200/50 mg SOF/VEL bis zu einem Körpergewicht von ≥ 17 bis < 30 kg zugelassen. Ab einem Körpergewicht von 30 kg beträgt die tägliche Dosis 400/100 mg SOF/VEL [9]. Da die Dosierung in der Studie altersadaptiert und nicht körperlsgewichtsadaptiert vorgenommen wurde, war die Behandlung bei Kindern zwischen 6 und < 12 Jahren, die bereits ≥ 30 kg wogen, unterdosiert. Dies betrifft 28 der 73 Kinder (38,4 %). Daher stellt der pU in Modul 4 A des Dossiers neben der gesamten Kohorte der 6 bis 12-Jährigen (N = 73) auch die Daten der zulassungskonform behandelten Teilpopulation mit einem Körpergewicht von ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht (N = 45) dar.

In der vorliegenden Datenkonstellation wird davon ausgegangen, dass die Daten der gesamten Kohorte der 6 bis 12-Jährigen geeignet sind Aussagen zum Zusatznutzen für die Fragestellung 1 abzuleiten, weil die beschriebene teilweise Unterdosierung sich nicht relevant auf die Studienergebnisse auswirkt. Bei der Morbidität ist das SVR (SVR12 und SVR24) in der gesamten Kohorte (jeweils 93,2 %) etwa genauso hoch wie bei Kindern in der zulassungskonform behandelten Teilpopulation (jeweils 93,3 %). Auch bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Populationen (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Weiterhin liegen aus Kohorte 1 der Studie 1143 Daten für Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) vor, die SOF/VEL in der Dosis von 400/100 mg erhalten haben. Bei den Jugendlichen sind unter dieser Dosierung keine Todesfälle oder Abbrüche wegen UEs und lediglich 2 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aufgetreten (2 % der Patientinnen und Patienten). Es wird daher für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg auch nicht von einer Unterschätzung des Schadens von SOF/VEL in der Studie 1143 ausgegangen. In der vorliegenden Bewertung werden für die Kinder beide Patientenpopulationen dargestellt, aber die Daten der gesamten Kohorte 2 für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	SOF/VEL	
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre) N = 73	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht) N = 45
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]	8 [7; 9]	7 [7; 8]
Geschlecht [w / m], %	52 / 48	49 / 51
Abstammung, n (%)		
weiß	66 (90,4)	43 (95,6)
asiatisch	1 (1,4)	0
schwarz oder afroamerikanisch	4 (5,5)	1 (2,2)
andere	2 (2,7)	1 (2,2)
Gewicht zu Studienbeginn [kg], Median [Q1; Q3]	26,7 [23,0; 35,0]	24,2 [21,8; 26,1]
HCV-Subgenotyp, n (%)		
1	56 (76,7)	36 (80,0)
1a	47 (64,4)	30 (66,7)
1b	9 (12,3)	6 (13,3)
2	2 (2,7)	1 (2,2)
2b	2 (2,7)	1 (2,2)
3	11 (15,1)	6 (13,3)
3a	11 (15,1)	6 (13,3)
4	4 (5,5)	2 (4,4)
4a	2 (2,7)	1 (2,2)
4d	1 (1,4)	0
4p	1 (1,4)	1 (2,2)
Zirrhose, n (%)		
ja	0	0
nein	31 (42,5)	20 (44,4)
nicht bestimmt	42 (57,5)	25 (55,6)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [I.E./ml], n (%)		
< 800 000	38 (52,1)	24 (53,3)
≥ 800 000	35 (47,9)	21 (46,7)
Vorbehandlungsstatus, n (%)		
therapienaiv	69 (94,5)	43 (95,6)
therapieerfahren	4 (5,5)	2 (4,4)
kein Ansprechen	1 (25,0)	1 (50,0)
Rückfall	3 (75,0)	1 (50,0)
Therapieabbruch, n (%)	4 (5,5)	k. A.
Studienabbruch, n (%)	4 (5,5)	k. A.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL (mehreseitige Tabelle)

Studie	SOF/VEL
Charakteristikum	
Kategorie	
HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; I.E.: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; w: weiblich	

Die in die gesamte Kohorte (6 bis < 12 Jahre) der Studie 1143 eingeschlossenen Kinder waren im Mittel 8 alt. Das Geschlechterverhältnis war ausgewogen und die überwiegende Mehrheit der Kinder war weißer Abstammung. Die meisten Kinder (ca. 95 %) waren therapienaiv und keines hatte eine bestätigte Zirrhose, wobei jedoch bei über der Hälfte der Zirrhosestatus unbekannt war. In der relevanten Kohorte 2 waren die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überwiegend mit HCV vom Genotyp 1 infiziert. HCV-Genotyp 2 hatten nur 2 Kinder, Genotyp 4 hatten 4 Kinder und kein Kind hatte HCV-Genotyp 5 oder 6.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit der HCV-infizierten deutschen Population als gegeben an. Der pU beschreibt, dass in der Studie 1143 der Anteil der weiblichen und männlichen Kinder (6 bis < 12 Jahre) fast identisch war und mit der beim Robert Koch-Institut (RKI) über die letzten Jahre hinweg gemeldeten Verteilung über die Geschlechter vergleichbar sei [10].

Weiter führt der pU aus, dass der Hauptübertragungsweg in der Studie die vertikale Infektion war und dies im Einklang mit den in Deutschland relevanten Übertragungswegen stehe, da die vertikale Infektion gemäß der für Deutschland relevanten Leitlinie [11] der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern und Jugendlichen sei. Entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland sei der überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie weißer Abstammung.

Zusammenfassend schließt der pU, dass von einer Übertragbarkeit der Studiendaten von Studie 1143 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei.

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

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenindividuellen 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
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte entspricht jener des pU. Für das SVR stellt der pU im Modul 4 des Dossiers nur die Daten für den Zeitpunkt 12 Wochen nach Behandlungsende dar. Weiterhin sind die Ergebnisse zum SVR zu Woche 24 nach Behandlungsende relevant und werden in der vorliegenden Bewertung dargestellt.

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/VEL

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	SVR12	SVR24	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL 4.0 SF15)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
1143	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a
a. Aufgrund der Datenlage ist eine Auswahl von spezifischen UEs nicht möglich. PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; 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; VEL: Velpatasvir							

Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das SVR 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 UEs vor. Es ist unklar, inwieweit diese eine vollständige Darstellung relevanter spezifischer UEs sicherstellt. Aufgrund der fehlenden Daten zu spezifischen UEs unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine Auswahl von spezifischen UEs zudem nicht möglich.

2.3.2.2 Ergebnisse

Da für die vorliegende Bewertung eine 1-armige Studie ohne vergleichende Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 zu SOF/VEL bei Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC aus der Studie 1143 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/VEL

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL			
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre)		ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
1143				
Mortalität				
Gesamtmortalität ^a	73	0 (0)	45	0 (0)
Morbidität				
SVR12 ^b	73	68 (93,2)	45	42 (93,3)
SVR24 ^b	73	68 (93,2)	45	42 (93,3)
Nebenwirkungen				
UEs (ergänzend dargestellt)	73	59 (80,8)	45	37 (82,2)
SUEs ^c	73	2 (2,7)	45	2 (4,4)
Abbruch wegen UEs	73	2 (2,7)	45	2 (4,4)
<p>a. wurde über SUE erfasst</p> <p>b. Ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.</p> <p>c. Bei den beiden Ereignissen handelt es sich um die die PTs Obstipation und akustische Halluzination, wobei letzteres zum Therapieabbruch führte. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob diese Angaben auf einem Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen oder 24 Wochen basieren.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir</p>				

Tabelle 12: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL

Studie	SOF/VEL					
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre)			ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)		
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 MW ^b (SD)
1143						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
PedsQL (Gesamtscore, patientenberichtet) ^c	69	77,9 (13,3)	4,2 (13,7)	42	78,9 (12,0)	0,9 (12,8)
<p>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.</p> <p>b. Bei fehlenden Werten zur FU-Woche 24 wurde der letzte verfügbare Wert nach Beendigung der Behandlung imputiert.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität.</p> <p>FU: Follow-up; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>						

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren liegen Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1143 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Es können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

In der vorliegenden Studie haben rund 93 % der 6 bis < 12-jährigen Patientinnen und Patienten unabhängig vom Körpergewicht unter SOF/VEL das SVR12 bzw. SVR24 erreicht. Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Somit ist auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien beim SVR ein Vorteil von SOF/VEL ableitbar.

In der gesamten Kohorte erreichten 5 der 73 Kinder das SVR12 und SVR24 nicht. 4 von ihnen hatten HCV vom Genotyp 1 und 1 Kind hatte HCV vom Genotyp 3. Eine 10-jährige Patientin mit einem Körpergewicht > 30 kg zeigte kein virologisches Ansprechen auf die Behandlung. Für 4 weitere Patientinnen und Patienten lag kein Messwert zu Woche 12 vor, weshalb sie als Patientinnen und Patienten ohne dauerhaftes virologisches Ansprechen gewertet wurden. Hiervon hatten 2 Kinder keine Nachuntersuchung zu Woche 12 bzw. 24 (Lost to Follow-up). 2 weitere Kinder hatten die Studienmedikation abgebrochen, einmal aufgrund eines UEs bereits an Tag 7 der Behandlungsphase (bevorzugter Begriff [PT]: Problem mit der Produktverwendung) und einmal nach Ermessen des Prüfarztes.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene 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]. In der Studie 1143 beträgt die Änderung des Gesamtscores von Studienbeginn zu Follow-up-Woche 24 in der gesamten Kohorte 4,2 Punkte (Standardabweichung: 13,7 Punkte).

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF/VEL liegen ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden unter SOF/VEL keine Todesfälle und nur einzelne Fälle von SUEs und Abbrüchen wegen UEs (jeweils 2 [2,7 %]) beobachtet.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei > 93 % der Patientinnen und Patienten, keine Todesfälle, sowie SUEs und Abbrüchen wegen UEs bei jeweils nur 2,7 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die Ergebnisse zum SVR können von der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Ferner stellt das in der Studie unter SOF/VEL 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 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/VEL bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren mit CHC. Da nur 2 Kinder mit HCV-Genotyp 2, 4 Kinder mit Genotyp 4 und keine mit Genotyp 5 oder 6 in die Studie eingeschlossen wurden, besteht der Zusatznutzen ausschließlich für Kinder mit Genotyp 1 oder 3.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend ergibt sich für Kinder zwischen 6 und < 12 Jahren mit CHC vom Genotyp 1 oder 3 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Kinder ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg unabhängig von Zirrhosestatus und Genotyp einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

2.4 Fragestellungen 2a und 2b: Jugendliche (12 bis < 18 Jahre)

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu SOF/VEL (Stand zum 27.07.2020)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 06.07.2020)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 08.07.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 06.10.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende RCT mit SOF/VEL für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren.

Der pU führt für die vorliegende Fragestellung keine Informationsbeschaffung für Studien niedrigerer Evidenzstufe durch und beansprucht keinen Zusatznutzen für SOF/VEL. Er begründet dies mit der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit der definierten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien, gegenüber denen kein signifikanter Vorteil von SOF/VEL zu erwarten sei.

Insgesamt legt der pU für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 13 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis < 18 Jahren mit CHC.

Tabelle 13: SOF/VEL – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellungen	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC		
	▪ Genotyp 1 oder 3 ^b	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	▪ Genotyp 2, 4, 5 oder 6 ^c	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC		
2a	▪ Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir	Zusatznutzen nicht belegt
2b	▪ Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie 1143 wurden keine Kinder mit bestätigter Diagnose einer Zirrhose, sowie keine Kinder mit HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können keine Aussagen zum Zusatznutzen für diese Populationen getroffen werden.</p> <p>c. In die Studie 1143 wurden nur 2 Kinder mit Genotyp 2 bzw. 4 Kinder mit Genotyp 4 und keine Kinder mit Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen. Daher können für CHC-Infektionen mit diesen Genotypen keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>			

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 CHC stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von SOF/VEL [9]. Demnach wird SOF/VEL gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten von 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit CHC angewendet [9]. Nach Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA ergeben sich 3 Patientengruppen:

- Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 1)
- Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 2a)
- Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2b)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass – anders als bei den Erwachsenen und Jugendlichen – bis vor kurzem die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder sehr eingeschränkt waren. Mit SOF/VEL ist für diese Patientengruppe erstmals ein pangenotypisches und RBV-freies Regime zugelassen. Daher soll die Zulassungserweiterung von SOF/VEL auf Kinder ab dem Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht vom mindestens 17 kg einen erheblichen medizinischen Bedarf decken.

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. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Tabelle 14 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 14: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren		
1	Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion	110–206
2	Anteil der Kinder, die für SOF/VEL infrage kommen: 23,3 %	26–48
3	GKV-Anteil: 87,8 %	23–42
Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren		
1	Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion	321–464
2	Anteil der Jugendlichen, die für SOF/VEL infrage kommen: 20 %	64–93
3	GKV-Anteil: 87,8 %	56–82
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir		

Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren

Schritt 1: Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit bekannter HCV-Infektion mithilfe einer am 10.07.2020 erfolgten Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedfälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [10]. Aus der Datenbank mit Datenstand vom 09.07.2020 ist die Anzahl der Meldedfälle je Diagnosejahr und Altersgruppe (1-Jahres-Intervalle) zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2009 bis einschließlich 2019 gemeldeten Fälle, die im Laufe des Jahres 2020 in die Alterskategorie von 6 bis < 12 Jahren fallen (Anzahl: 110) und verwendet diese Anzahl als Untergrenze. Unter Berücksichtigung von 96 zusätzlichen Fällen mit unbekanntem Alter im selben Zeitraum ergibt sich laut pU eine Obergrenze von 206 Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion.

Schritt 2: Anschließend schätzt der pU, dass 23,3 % (d. h. vom pU geschätzter Anteilswert für Kinder mit Genotyp 2 oder 3 [11]) der Kinder für eine Therapie mit SOF/VEL infrage kommen. Er argumentiert damit, dass sich ein Teil der Kinder mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 bereits unter Therapie mit der für sie seit Juli 2020 zugelassenen Kombination LDV/SOF befindet bzw. erfolgreich therapiert wurde. Laut pU gilt eine aktuelle oder erfolgreich abgeschlossene Behandlung weniger für Kinder mit Genotyp 2 oder 3, da für sie bisher lediglich eine RBV-haltige Direkt-wirkende-antivirale-Substanz(DAA)-Therapie (SOF + RBV) zugelassen wurde.

Schritt 3: Unter Anwendung eines GKV-Anteils von 87,8 % [14,15] ergibt sich insgesamt laut pU eine Anzahl von 23 bis 42 Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation.

Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren

Schritt 1: Analog ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit bekannter HCV-Infektion ebenfalls mithilfe einer am 10.07.2020 erfolgten Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedfälle aus der

Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [10]. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2003 bis einschließlich 2019 gemeldeten Fälle, die im Laufe des Jahres 2020 in die Alterskategorie von 12 bis < 18 Jahren fallen (Anzahl: 321) und verwendet diese Anzahl als Untergrenze. Unter Berücksichtigung von 143 zusätzlichen Fällen mit unbekanntem Alter im selben Zeitraum ergibt sich laut pU eine Obergrenze von 464 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion.

Schritt 2: Anschließend schätzt der pU, dass 20 % (ohne Quellenangabe) der Jugendlichen für eine Therapie mit SOF/VEL infrage kommen. Er argumentiert damit, dass durch die im Jahr 2017 erfolgte Zulassung von DAAs ein Großteil der Jugendlichen (Annahme des pU: ca. 80 %) bereits therapiert ist.

Schritt 3: Unter Anwendung eines GKV-Anteils von 87,8 % [14,15] ergibt sich insgesamt laut pU eine Anzahl von 56 bis 82 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet, da insbesondere der Schritt 2 bei der Herleitung der Anzahl der Jugendlichen auf eigenen Annahmen ohne Quellenangaben basiert.

Zu Schritt 2

Der pU gibt an, dass vorrangig Kinder mit Genotyp 2 oder 3 für eine Therapie mit SOF/VEL infrage kommen. Er argumentiert damit, dass im Juli 2020 LDV/SOF für Kinder ab 3 Jahren mit CHC-Genotyp 1, 4, 5 oder 6 zugelassen wurde und diese Kinder bereits damit (erfolgreich) therapiert wurden bzw. sich gerade einer Therapie damit noch unterziehen. Es ist nachvollziehbar und plausibel, dass der pU versucht, die erfolgreich therapierten Kinder und die Kinder, die sich gerade einer Therapie unterziehen, von der Zielpopulation abzuziehen. Allerdings bleibt unklar, ob die Kinder ab 6 Jahren mit CHC-Genotyp 1, 4, 5 oder 6 zu 100 % mit LDV/SOF erfolgreich behandelt wurden.

Des Weiteren gibt der pU an, dass 20 % der Jugendlichen für eine Therapie mit SOF/VEL infrage kommen. Er argumentiert damit, dass durch die bereits im Jahr 2017 erfolgte Zulassung von DAAs ein Großteil der Jugendlichen (Annahme des pU: ca. 80 %) bereits therapiert ist. Auch diese Annahme erfolgt ohne eine Quelle, sodass an dieser Stelle eine Unter- wie eine Überschätzung möglich ist.

Der pU macht für Jugendliche keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten für die vom G-BA vorgegebenen Teilfragestellungen (2a: Genotyp 1, 4, 5 oder 6; 2b: Genotyp 2 oder 3).

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

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass aufgrund der INF-freien HCV-Therapie mit SOF/VEL eine Abnahme des Anteils von Patientinnen und Patienten mit CHC in den Populationen der Kinder und Jugendlichen zu erwarten ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 15 in Verbindung mit Tabelle 16. In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung 1 (Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren) 2 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert: Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 3 und Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2, 4, 5 oder 6. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung 1 liegen im Dossier keine Angaben vor.

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.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren hat der G-BA beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU gibt an, dass die Kosten dafür patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren hat der G-BA je nach Genotyp unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- für Genotyp 1, 4, 5 oder 6: LDV/SOF oder GLE/PIB
- für Genotyp 2 oder 3: SOF + RBV oder GLE/PIB

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [9,16-18]. Für LDV/SOF beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus, vom Genotyp und davon, ob die Behandlung in oder ohne Kombination mit RBV erfolgt, 8, 12 oder 24 Wochen. Für SOF + RBV beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Genotyp 12 oder 24 Wochen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind zum größten Teil nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformation [9,16-19]. Der Verbrauch von SOF/VEL, LDV/SOF, SOF und RBV richtet sich nach dem Körpergewicht [9,17,18]. Der pU veranschlagt auf Basis der Publikation Stolzenberg et al. (2007) für 12-Jährige ein durchschnittliches Körpergewicht von 48,8 kg und für 17-Jährige ein durchschnittliches Körpergewicht von 66,7 kg [20]. Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von SOF/VEL, LDV/SOF, SOF und RBV den Zulassungen [9,17,18]. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten: Beim Verbrauch von SOF/VEL, LDV/SOF und SOF veranschlagt der pU zusätzlich die Kosten für den Fall, dass Schluckschwierigkeiten bestehen und somit 2 Tabletten/Granulat-Beutel à halbiertes Wirkstärke statt 1 Tablette verabreicht werden. Dies lässt sich nicht nachvollziehen, da Schluckschwierigkeiten bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren nicht regelhaft zu erwarten sind.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt für die beiden SOF/VEL-Präparate die gleichen Kosten pro Packung an. Die Angaben geben für Packungen mit 28 Filmtabletten zu je 400 mg SOF und 100 mg VEL korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Die Packungen mit 28 Filmtabletten zu je 200 mg SOF und 50 mg VEL sind zum Stand 01.11.2020 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet. Zu diesem Stand stimmen die Kosten pro Packung mit denen zur Wirkstärke 400 mg SOF und 100 mg VEL je Filmtablette überein.

Der pU gibt für alle 3 LDV/SOF-Präparate die gleichen Kosten pro Packung an. Die Angaben geben für Packungen mit 28 Filmtabletten zu je 90 mg LDV und 400 mg SOF korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Die Packungen mit 28 Filmtabletten zu je 45 mg LDV und 200 mg SOF sind zum Stand 15.08.2020 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet. Zu diesem Stand stimmen die Kosten pro Packung mit denen zur Wirkstärke 90 mg LDV und 400 mg SOF je Filmtablette überein. Für das übrige LDV/SOF-Präparat (Packungen mit 28 Granulat-Beuteln zu je 45 mg LDV und 200 mg SOF) sind die Angaben des pU nicht bewertbar, da dieses Präparat während der Erstellung der vorliegenden Bewertung (Stand der Lauer-Taxe 01.11.2020) noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet war.

Der pU gibt für alle 3 SOF-Präparate die gleichen Kosten pro Packung an. Die Angaben geben für Packungen mit 28 Filmtabletten zu 400 mg SOF korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Die Packungen mit 28 Filmtabletten zu 200 mg SOF sind zum Stand 15.08.2020 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet. Zu diesem Stand stimmen die Kosten pro Packung mit denen zur Wirkstärke 400 mg SOF je Filmtablette überein. Für das übrige SOF-Präparat (Packungen mit 28 Granulat-Beuteln zu 200 mg SOF) sind die Angaben des pU nicht bewertbar, da dieses Präparat während der Erstellung der vorliegenden Bewertung (Stand der Lauer-Taxe 01.11.2020) noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet war.

Die Angaben des pU zu den Kosten von GLE/PIB und RBV geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder.

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [21]). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten Mehrwertsteuersatz.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für die zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF ± RBV, GLE/PIB und SOF + RBV die Kosten für eine 1-malige Bestimmung des HCV-Genotyps anfallen. Laut Dossievorlage sind jedoch Leistungen anzugeben, welche bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien entstehen. Bei der Bestimmung des HCV-Genotyps handelt es sich um eine Leistung, die vor einer möglichen Anwendung von LDV/SOF ± RBV, GLE/PIB und SOF + RBV entsteht und nicht zwingend in einer Anwendung dieser Kombinationen resultiert.

Weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt: Bei der Kombination mit RBV entstehen Kosten für beispielsweise HCV-RNA-Bestimmungen [19]. Bei einer Behandlung mit SOF/VEL, LDV/SOF, GLE/PIB sowie SOF + RBV entstehen jeweils Kosten für eine Untersuchung auf eine vorliegende HBV-Infektion [9,16-18].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für SOF/VEL die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patienten in Höhe von 29 228,79 bis 58 457,58 € an. Die angegebene Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist überschätzt, weil der pU dafür weniger wirtschaftliche Packungen veranschlagt, die bei Schluckschwierigkeiten zum Einsatz kommen. Diese sind aber bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren nicht regelhaft zu erwarten.

Eine Übersicht der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien und deren Bewertung ist der Tabelle 17 zu entnehmen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass im Jahr 2020 ca. 25 % der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren und ca. 20 % der Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit SOF/VEL behandelt werden. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [9] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

SOF/VEL ist zur Behandlung der CHC bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg zugelassen.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit CHC.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von SOF/VEL sind je nach Teilfragestellung unterschiedlich.

Tabelle 15 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 15: SOF/VEL – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellungen	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC		
	▪ Genotyp 1 oder 3 ^b	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	▪ Genotyp 2, 4, 5 oder 6 ^c	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC		
2a	▪ Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir	Zusatznutzen nicht belegt
2b	▪ Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir	Zusatznutzen nicht belegt

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

b. In die Studie 1143 wurden keine Kinder mit bestätigter Diagnose einer Zirrhose, sowie keine Kinder mit HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können keine Aussagen zum Zusatznutzen für diese Populationen getroffen werden.

c. In die Studie 1143 wurden nur 2 Kinder mit Genotyp 2 bzw. 4 Kinder mit Genotyp 4 und keine Kinder mit Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen. Daher können für CHC-Infektionen mit diesen Genotypen keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

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	Kommentar
SOF/VEL	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC	23–42 ^a	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet.
	mit Genotyp 1 oder 3	keine Angabe	
	mit Genotyp 2, 4, 5 oder 6	keine Angabe	
	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC	56–82 ^a	Der pU liefert für Jugendliche keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilfragestellung.
	mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	keine Angabe	
	mit Genotyp 2 oder 3	keine Angabe	
a. Angabe des pU CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 17: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel						
SOF/VEL	Patientinnen und Patienten von 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit CHC	29 228,79– 58 457,58	0	0	29 228,79– 58 457,58	Die vom pU angegebene Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten ist überschätzt, weil der pU dafür weniger wirtschaftliche Packungen veranschlagt, die bei Schluckschwierigkeiten zum Einsatz kommen. Diese sind aber bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren nicht regelhaft zu erwarten.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC	patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.
LDV/SOF (± RBV)	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	29 230,52– 175 383,12	85,00	0	29 315,52– 175 468,12	Die vom pU angegebene Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt, weil der pU dafür weniger wirtschaftliche Packungen veranschlagt, die bei Schluckschwierigkeit zum Einsatz kommen. Diese sind aber bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren nicht regelhaft zu erwarten.
LDV/SOF (8 Wochen)	Genotyp 1 ohne Zirrhose ^b	29 230,52– 58 461,04	85,00	0	29 315,52– 58 546,04	
LDV/SOF (24 Wochen)	Genotyp 1, 4, 5 oder 6, jeweils mit kompensierter Zirrhose	87 691,56– 175 383,12	85,00	0	87 776,56– 175 468,12	
LDV/SOF (± RBV) (12 Wochen)	Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ^c	43 845,78– 89 472,32 ^d	85,00	0	43 930,78– 89 557,32	

Tabelle 17: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
GLE/PIB	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	29 230,52– 58 461,04	85,00	0	29 315,52– 58 546,04	Die vom pU angegebene Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt, da sie auf einer Behandlungsdauer von 16 Wochen basiert, die jedoch ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 gilt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weichen von den Angaben des pU ab.
SOF + RBV	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 2 oder 3	43 024,89 ^d – 171 388,66 ^d	85,00	0	43 109,89– 171 473,66	Die vom pU angegebene Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist überschätzt, weil der pU dafür weniger wirtschaftliche Packungen veranschlagt, die bei Schluckschwierigkeit zum Einsatz kommen. Diese sind aber bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren nicht regelhaft zu erwarten.
SOF + RBV (12 Wochen)	Genotyp 2	43 024,89 ^d – 85 693,94 ^d	85,00	0	43 109,89– 85 778,94	
SOF + RBV (24 Wochen)	Genotyp 2 ^e oder 3	86 050,56 ^d – 171 388,66 ^d	85,00	0	86 135,56– 171 473,66	
GLE/PIB	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 2 oder 3	29 230,52– 58 461,04	85,00	0	29 315,52– 58 546,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 17: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
<p>a. Angaben des pU, sofern nicht abweichend angegeben. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>b. Die Behandlungsdauer von 8 Wochen kann laut Zulassung [17] bei dieser Teilpopulation in Betracht gezogen werden.</p> <p>c. Die Behandlung ohne RBV ist für die Teilpopulation ohne Zirrhose zugelassen und kann laut Zulassung außerdem für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [18]. Die Behandlung in Kombination mit RBV ist für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie für diejenigen nach Lebertransplantation ohne Zirrhose zugelassen [17].</p> <p>d. eigene Berechnung (Summe der vom pU für LDV/SOF bzw. SOF und RBV separat angegebenen Arzneimittelkosten)</p> <p>e. Laut Fachinformation [18] kann bei Patienten mit CHC vom Genotyp 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>						

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/VEL 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 Dosierung von Epclusa bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg basiert auf dem Gewicht, wie in Tabelle 1-12 angegeben.

Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp

Körpergewicht (kg)	Dosierung der Epclusa Tabletten	Tagesdosis SOF/VEL	Empfohlenes Behandlungsregime
≥30	Eine 400 mg/100 mg Tablette, einmal täglich oder zwei 200 mg/50 mg Tabletten, einmal täglich	400 mg/100 mg pro Tag	Epclusa für 12 Wochen
17 bis <30	Eine 200 mg/50 mg Tablette, einmal täglich	200 mg/50 mg pro Tag	
SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir			

SOF/VEL sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir, starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren enthalten. Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit mittelstarken P-gp-Induktoren und/oder mittelstarken CYP-Induktoren oder Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen. Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, verringern die Konzentration von Velpatasvir. Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit SOF/VEL engmaschig zu überwachen, dies gilt auch bei gleichzeitiger Anwendung von SOF/VEL und Digoxin. Untersuchungen auf eine Hepatitis B-Virus (HBV)-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden. Patienten, die Epclusa gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) oder mit TDF in Kombination mit einem geboosterten Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf TDF-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird SOF/VEL nicht empfohlen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (67): 2262-2277.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gilead Sciences. GS-US-342-1143 Finale Auswertungen [unveröffentlicht]. 2020.
4. Gilead Sciences. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection: study GS-US-342-1143; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
5. Gilead Sciences. Sofosbuvir/Velpatasvir in adolescents and children with chronic HCV infection: study details [online]. 2020 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022981>.
6. Gilead Sciences. Sofosbuvir/Velpatasvir in adolescents and children with chronic HCV infection: study results [online]. 2020 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03022981>.
7. Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort study to investigate the safety and efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in adolescents and children with chronic HCV infection [online]. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002446-23.
8. Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort study to investigate the safety and efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in adolescents and children with chronic HCV infection: clinical trial results [online]. 2020 [Zugriff: 12.10.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002446-23/results>.
9. Gilead. Epclusa Filmtabletten: Fachinformation [online]. 2020 [Zugriff: 19.11.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2002-2019 bei Kindern und Jugendlichen [online]. 2020. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
11. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“ – AWMF-Register-No.: 021/012. Z Gastroenterol 2018; 56(7): 756-838. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0599-1320>.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-17 [online]. 2011 [Zugriff: 11.03.2013]. 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: 19.11.2020]. URL: https://www.pedsq.org/about_pedsq.html.
14. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2019 für Deutschland. Variante 2: Bevölkerungsmilieu (G2L2W2) [online]. 2019. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF20 Bund [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF20Bund_Maerz_2020.pdf.
16. AbbVie Deutschland. Fachinformation Maviret 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). 2020.
17. Gilead Sciences Ireland. Produktinformation Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir). 2020.
18. Gilead Sciences Ireland. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). 2020.
19. Hexal. Fachinformation. Ribavirin HEXAL Filmtabletten. 2017.
20. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50(5-6): 659-669. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-007-0227-5>.
21. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung 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.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre) N = 73	ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht) N = 45
SOC^b		
PT^b		
1143		
Gesamtrate UEs	59 (80,8)	37 (82,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (41,1)	22 (48,9)
Erbrechen	12 (16,4)	7 (15,6)
Abdominalschmerz	9 (12,3)	9 (20,0)
Diarrhoe	6 (8,2)	5 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (26,0)	13 (28,9)
Ermüdung	9 (12,3)	5 (11,1)
Fieber	8 (11,0)	5 (11,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (32,9)	15 (33,3)
Infektion der oberen Atemwege	7 (9,6)	6 (13,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (13,7)	6 (13,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (19,2)	7 (15,6)
Kopfschmerzen	11 (15,1)	5 (11,1)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (13,7)	8 (17,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (28,8)	11 (24,4)
Husten	11 (15,1)	5 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (21,9)	9 (20,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre) N = 73	ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht) N = 45
1143		
Gesamtrate SUEs^b	2 (2,7)	2 (4,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir</p>		

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre) N = 73	ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht) N = 45
1143		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	2 (2,7)	2 (4,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,4)	1 (2,2)
Problem mit der Produktverwendung	1 (1,4)	1 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,4)	1 (2,2)
Halluzination, akustisch	1 (1,4)	1 (2,2)
<p>a. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir</p>		

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?