



IQWiG-Berichte – Nr. 1271

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

Dossierbewertung

Auftrag: A21-136
Version: 1.0
Stand: 11.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-136

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

- Gerd Sauter

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tobias Depke
- Tatjana Hermanns
- Kirsten Janke
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Min Ripoll

Schlagwörter

Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Hepatitis C – Chronische, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03820258

Keywords

Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Hepatitis C – Chronic, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03820258

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	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	11
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	11
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	11
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	11
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	14
3.2.1 Behandlungsdauer	15
3.2.2 Verbrauch	15
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	15
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	16
3.2.6 Versorgungsanteile	16
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	17
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	17

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	17
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
5	Literatur	22
Anhang A	Suchstrategien.....	25
Anhang B	Ergänzende Informationen zur Studie G367-1175.....	26
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX.....	3
Tabelle 3: SOF/VEL/VOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX.....	6
Tabelle 5: SOF/VEL/VOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 7: SOF/VEL/VOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	18
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL/VOX	26
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL/VOX	27
Tabelle 12: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL/VOX	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHC	chronische Hepatitis C
DAA	Direct-acting antiviral Agent (direkt antiviral wirkende Substanz)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLE	Glecaprevir
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDV	Ledipasvir
NS5A	Nichtstrukturprotein 5A
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PIB	Pibrentasvir
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR12	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende
UE	unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir

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/Voxilaprevir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2021 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 eines externen Sachverständigen (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/Voxilaprevir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)	LDV/SOF oder GLE/PIB
2	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 2 oder 3)	SOF + RBV oder GLE/PIB

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Der pU gibt zwar an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA grundsätzlich zu folgen. Allerdings nimmt er innerhalb der Zielpopulation eine weitere Aufteilung nach Vorbehandlung vor. Dabei betrachtet er mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) vorbehandelte Jugendliche getrennt von DAA-naiven Jugendlichen, auch wenn aus seiner Sicht davon auszugehen ist, dass es sich bei Ersteren nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt. Er unterteilt diese Teilpopulation weiterhin danach, ob in der Vortherapie Inhibitoren des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A) eingesetzt wurden, trifft allerdings für diese Teilpopulationen keine weitere Unterteilung nach Genotyp des Hepatitis-C-Virus (HCV) und legt jeweils eine von der Festlegung des G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-naive Jugendliche nennt er die Wirkstoffkombinationen Ledipasvir (LDV)/SOF oder

Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) für alle HCV-Genotypen. Für NS5A-Inhibitor-vorbehandelte Jugendliche argumentiert der pU, dass es keine zugelassene Therapieoption gebe, und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie abweichend von der Festlegung des G-BA beobachtendes Abwarten für alle HCV-Genotypen.

Da der pU für keine der von ihm gebildeten Teilpopulationen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, bleibt das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU für alle Patientengruppen im Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für DAA-naive und DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-naive Jugendliche führt der pU keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch und beansprucht keinen Zusatznutzen für SOF/VEL/VOX.

Für DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-vorbehandelte Jugendliche führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention durch. Er identifiziert dabei die 1-armige Studie GS-US-367-1175 (im Folgenden G367-1175) und zieht diese für seine Ableitung des Zusatznutzens für diese Patientengruppe heran. In die Studie G367-1175 wurden allerdings ausschließlich DAA-naive Jugendliche eingeschlossen. Damit legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zur Behandlung von DAA-vorbehandelten, NS5A-Inhibitor-vorbehandelten Jugendlichen mit SOF/VEL/VOX vor. Unabhängig von der Argumentation des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe ist die Studie G367-1175 für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-vorbehandelten Jugendlichen damit nicht geeignet.

Darüber hinaus ist die Studie G367-1175 für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-naiven Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren mit CHC ebenfalls nicht geeignet. Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. In der Studie G367-1175 erreichten alle Jugendlichen nach der Therapie mit SOF/VEL/VOX über einen Zeitraum von 8 Wochen ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach

Therapieende (SVR12). Es wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) beobachtet. Todesfälle und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) sind in der Studie nicht aufgetreten. Damit liegen die Ergebnisse der Studie G367-1175 in einer vergleichbaren Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF, SOF + Ribavirin (RBV) und GLE/PIB in den entsprechenden 1-armigen Studien, die für die Nutzenbewertungen für diese Wirkstoffkombinationen zu DAA-naiven Jugendlichen vorgelegt wurden. Aus den Daten der Studie G367-1175 lässt sich somit kein Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Insgesamt legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)	LDV/SOF oder GLE/PIB	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 2 oder 3)	SOF + RBV oder GLE/PIB	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)	LDV/SOF oder GLE/PIB
2	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 2 oder 3)	SOF + RBV oder GLE/PIB

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Der pU gibt zwar an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA grundsätzlich zu folgen. Allerdings nimmt er innerhalb der Zielpopulation eine weitere Aufteilung nach Vorbehandlung vor. Dabei betrachtet er mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) vorbehandelte Jugendliche getrennt von DAA-naiven Jugendlichen, auch wenn aus seiner Sicht davon auszugehen ist, dass es sich bei Ersteren nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt. Er unterteilt diese Teilpopulation weiterhin danach, ob in der Vortherapie Inhibitoren des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A) eingesetzt wurden. Für DAA-naive Jugendliche teilt der pU die Patientinnen und Patienten zusätzlich, entsprechend dem Vorgehen des G-BA, nach Genotyp des Hepatitis-C-Virus (HCV) ein. Abweichend von der Festlegung des G-BA bildet der pU in seinem Dossier demnach insgesamt 4 Fragestellungen für die folgenden Patientengruppen:

- 1) DAA-naive Jugendliche mit CHC von 12 bis < 18 Jahren
 - a) HCV-Genotyp 1, 4, 5 oder 6
 - b) HCV-Genotyp 2 oder 3
- 2) DAA-vorbehandelte Jugendliche mit CHC von 12 bis < 18 Jahren
 - a) NS5A-Inhibitor-naiv, unabhängig vom HCV-Genotyp
 - b) NS5A-Inhibitor-erfahren, unabhängig vom HCV-Genotyp

Für DAA-naive Jugendliche bestimmt der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie analog zu derjenigen, die der G-BA je nach HCV-Genotyp für alle Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der Vortherapie festgelegt hat (siehe Tabelle 4).

Für DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-naive Jugendliche benennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie abweichend von der Festlegung des G-BA die Wirkstoffkombinationen Ledipasvir (LDV)/SOF oder Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) für alle HCV-Genotypen. Für NS5A-Inhibitor-vorbehandelte Jugendliche argumentiert der pU, dass es keine zugelassene Therapieoption gebe, und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie abweichend von der Festlegung des G-BA beobachtendes Abwarten für alle HCV-Genotypen.

Unabhängig davon, dass der pU bei der Aufteilung der Patientengruppen und der Benennung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie teilweise von der Festlegung des G-BA abweicht, legt er für keine der von ihm gebildeten Teilpopulationen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3). Damit bleibt das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU für alle Patientengruppen im Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL/VOX (Stand zum 28.07.2021)
- bibliografische Recherchen zu SOF/VEL/VOX (letzte Suche am 28.07.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu SOF/VEL/VOX (letzte Suche am 28.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu SOF/VEL/VOX (letzte Suche am 28.07.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL/VOX (letzte Suche am 28.10.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC keine randomisierte kontrollierte Studie

(RCT) zum direkten Vergleich von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für DAA-naive und DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-naive Jugendliche führt der pU keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch und beansprucht keinen Zusatznutzen für SOF/VEL/VOX. Er begründet dies damit, dass die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei nicht adjustierten indirekten Vergleichen notwendigen Effektunterschiede im Vergleich zu anderen DAA-basierten Regimen nicht zu erwarten seien.

Für DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-vorbehandelte Jugendliche führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention durch. Er identifiziert dabei die 1-armige Studie GS-US-367-1175 (im Folgenden G367-1175) [3-5] und zieht diese für seine Ableitung des Zusatznutzens für diese Patientengruppe heran. Der pU argumentiert bei seiner Ableitung des Zusatznutzens damit, dass für DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-vorbehandelte Jugendliche aktuell keine zugelassenen Therapieoptionen für eine erneute Behandlung vorlägen und sich daher als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ergebe (siehe auch Abschnitt 2.2). Unter dieser Vergleichstherapie sei ohne eine antivirale Therapie eine Viruselimination nicht zu erwarten. Der pU argumentiert, dass die Studie G367-1175 bei nicht antiviral wirksamer Vergleichstherapie geeignet sei, einen Zusatznutzen für SOF/VEL/VOX zu zeigen. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der von ihm gewählte Vergleichstherapie legt der pU für DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-vorbehandelte Jugendliche nicht vor.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. In die Studie G367-1175 wurden ausschließlich DAA-naive Jugendliche eingeschlossen (zur detaillierten Erläuterung siehe unten). Damit legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zur Behandlung von DAA-vorbehandelten, NS5A-Inhibitor-vorbehandelten Jugendlichen mit SOF/VEL/VOX vor. Unabhängig von der Argumentation des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe ist die Studie G367-1175 für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-vorbehandelten Jugendlichen damit nicht geeignet. Darüber hinaus ist die Studie G367-1175 für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-naiven Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren mit CHC ebenfalls nicht geeignet. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Keine geeigneten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens

Bei der Studie G367-1175 handelt sich um eine nicht randomisierte, 1-armige, offene Phase-II-Studie, in der die Behandlung mit SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit CHC untersucht wurde. Gemäß Studienplanung konnten Patientinnen und Patienten unabhängig vom HCV-Genotyp oder davon, ob eine kompensierte Leberzirrhose oder eine Vorbehandlung mit DAA vorlag, in die Studie eingeschlossen werden. Tatsächlich wurden in die Studie zwar 5 Patientinnen und Patienten (23,8 %) eingeschlossen, die zuvor eine HCV-Therapie mit einer Kombination aus (Peg-)Interferon und Ribavirin (RBV) erhalten hatten, allerdings keine Jugendlichen, die mit einem DAA-basierten Regime vorbehandelt waren.

Somit waren alle Patientinnen und Patienten in der Studie DAA-naiv (siehe Anhang B, Tabelle 10). Bei den 21 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden die HCV-Genotypen 1 (n = 6, 28,6 %), 2 (n = 4, 19,0 %), 3 (n = 9, 42,9 %) und 4 (n = 2, 9,5 %) festgestellt. Es wurden ausschließlich Jugendliche ohne Leberzirrhose eingeschlossen. Ergebnisse der Studie G367-1175 sind in Tabelle 11 und Tabelle 12 in Anhang B dargestellt.

In der Studie erreichten alle Jugendlichen nach der Therapie mit SOF/VEL/VOX über einen Zeitraum von 8 Wochen ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12). Es wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) beobachtet. Todesfälle und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) sind in der Studie nicht aufgetreten. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU das Instrument Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) eingesetzt. Für den Gesamtscore ergab sich zu Follow-up-Woche 12 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung im Mittel um -1,0 (Standardabweichung: 8,83) Punkte und zu Follow-up-Woche 24 um -0,2 (Standardabweichung: 8,58) Punkte (siehe Anhang B, Tabelle 12).

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Wirkstoffkombinationen LDV/SOF, SOF + RBV und GLE/PIB wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet bereits Dossierbewertungen durchgeführt [6-8]. Dort liegen jeweils Ergebnisse zu DAA-naiven¹ Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren für die HCV-Genotypen 1 (LDV/SOF [6], GLE/PIB [8]), 2 und 3 (SOF + RBV [7], GLE/PIB [8]) und 4 (GLE/PIB [8]) für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Diese Ergebnisse stammen jeweils aus 1-armigen Studien. Zusammenfassend zeigt sich dort, dass unter allen Wirkstoffkombinationen SVR12-Raten von $\geq 97,5\%$ erreicht wurden. Demgegenüber standen weder SUEs, noch Abbrüche wegen UEs oder Todesfälle. In der für die Nutzenbewertung von GLE/PIB vorgelegten Studie DORA [9] wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls mittels PedsQL erhoben. Im entsprechenden Dossier wurde beschrieben, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der behandelten Jugendlichen weitgehend konstant blieb [10].

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich [11]. In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Studie G367-1175 für Nutzen- und Schadenendpunkte sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jedoch in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF, SOF + RBV und GLE/PIB in den entsprechenden 1-armigen Studien. Aus den Daten der Studie G367-1175 lässt sich somit kein Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Dabei liegen aus der Studie ausschließlich Daten zur Behandlung mit SOF/VEL/VOX bei DAA-naiven Jugendlichen vor.

¹ In die entsprechenden Studien wurden jeweils therapie-naive und vorbehandelte Jugendliche eingeschlossen. Die Vorbehandlung bestand jedoch ausschließlich aus Interferon-basierten Therapien.

Insgesamt legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX 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/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: SOF/VEL/VOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)	LDV/SOF oder GLE/PIB	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 2 oder 3)	SOF + RBV oder GLE/PIB	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX für NS5A-Inhibitorvorbehandelte Jugendliche ableitet.

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/VOX. Demnach wird SOF/VEL/VOX gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC angewendet [12].

Nach Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA ergeben sich 2 Patientengruppen:

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass insbesondere die Optionen für eine Re-Therapie bei jugendlichen Patientinnen und Patienten limitiert sind. SOF/VEL/VOX decke laut pU einen erheblichen therapeutischen Bedarf in der Gruppe der DAA-vorbehandelten, NS5A-Inhibitor-vorbehandelten jugendlichen Patientinnen und Patienten.

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 6 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	im Zeitraum von 2004 bis 2020 neu gemeldete Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion, die im Jahr 2021 im Alter von 12 bis < 18 Jahren sind, davon	261–409
2	mit einem Therapieversagen: 7,1 %	19–29
3	im Jahr 2021 neu gemeldete jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion	8–16
4	Summe aus den Ergebnissen der Schritte 2 und 3	27–45
5	GKV-Anteil: 87,9 %	24–39
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Schritt 1: im Zeitraum von 2004 bis 2020 neu gemeldete Patientinnen und Patienten mit einer HCV-Infektion, die im Jahr 2021 im Alter von 12 bis < 18 Jahren sind

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit bekannter HCV-Infektion mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedfälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [13]. Aus der Datenbank mit Datenstand vom 16.08.2021 ist die Anzahl der Meldedfälle je Diagnosejahr und Altersgruppe (1-Jahres-Intervalle) zu entnehmen. Der pU summiert die ab dem Jahr 2004 bis einschließlich 2020 neu gemeldeten Fälle, die im Jahr 2021 in die Alterskategorie von 12 bis < 18 Jahren fallen (Anzahl: 261) und verwendet diese Anzahl als Untergrenze. Unter Berücksichtigung von 148 zusätzlichen Fällen mit unbekanntem Alter im selben Zeitraum ergibt sich laut pU eine Obergrenze von 409 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion.

Schritt 2: von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen

Aufgrund der bereits seit 2017 erfolgten Zulassung von DAAs für Jugendliche mit CHC geht der pU davon aus, dass alle bis zum Jahr 2020 gemeldeten jugendlichen Patientinnen und Patienten bereits therapiert wurden oder werden. Von diesen Patientinnen und Patienten zählt der pU ausschließlich diejenigen zur Zielpopulation, die nicht erfolgreich therapiert wurden (Therapieversagen).

Basierend auf einer Posterpräsentation zu einer Simulation von Chhatwal et al. (2017) geht der pU für Deutschland von einem Anteil von 5,9 % für ein Therapieversagen unter einer Behandlung mit NS5A-Inhibitoren aus [14]. In einer Publikation zu einer weiteren Simulation von Chhatwal et al. (2018) wird für die USA von einem Anteil von 8,3 % für ein Therapieversagen unter einer Behandlung mit DAA ausgegangen [15]. Im Folgenden geht der pU im Mittel davon aus, dass bei 7,1 % der Jugendlichen aus Schritt 1 ein Therapieversagen vorliegt.

Schritt 3: im Jahr 2021 neu gemeldete jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion

Der pU zieht für diesen Herleitungsschritt die oben genannte Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [13] heran.

Da das Jahr 2021 noch nicht abgeschlossen ist (Datenstand vom 16.08.2021), entnimmt der pU stattdessen die Anzahl neu gemeldeter Fälle für das Jahr 2020. Er geht implizit davon aus, dass diese der Anzahl aus 2021 entspricht.

Schritt 4: Summe aus den Ergebnissen der Schritte 2 und 3

Der pU summiert die Zwischenergebnisse aus den Schritten 2 und 3.

Schritt 5: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,9 % [16,17] berechnet der pU eine Anzahl von 24 bis 39 Patientinnen und Patienten 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. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen

Die Quellen, die der pU für den Anteilswert zum Therapieversagen (7,1 %) heranzieht [14,15], stellen Ergebnisse von Simulationen dar. Zumindest in der Publikation von Chhatwal et al. (2018) [15] wurden ausschließlich Daten von Erwachsenen berücksichtigt. Die Übertragbarkeit auf Jugendliche ist unklar, da

- in die Simulationen auch Daten zu Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen eingegangen sind, die zurzeit nicht für Jugendliche zugelassen sind, und
- der Anteilswert des Therapieversagens je Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination bei Jugendlichen gegenüber Erwachsenen abweichen kann.

Zusätzlich ist unklar, weshalb der pU trotz der Unsicherheit einen Mittelwert auf Basis beider Quellen veranschlagt. Die Veranschlagung einer Spanne wäre angemessener.

Zu Schritt 3: im Jahr 2021 neu gemeldete jugendliche Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion

Da die Anzahl der bis Ende des Jahres 2021 gemeldeten Fälle noch nicht bekannt ist, veranschlagt der pU stattdessen die Anzahl des Jahres 2020. Da der Datenbank [13] jedoch eine über die Jahre schwankende Anzahl der gemeldeten Fälle zu entnehmen ist, kann die Anzahl im Jahr 2021 sowohl niedriger als auch höher liegen.

Fehlende Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit CHC

Es ist unklar, welche Anzahl an Patientinnen und Patienten abzuziehen ist, bei denen eine akute HCV-Infektion statt einer CHC vorliegt und die somit nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind [12].

Noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle

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.

Einordnung in vorherige Verfahren

Im Vergleich zum Dossier zu Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) aus dem Jahr 2020 [18] (GKV-Zielpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren: 56 bis 82) sind die Angaben des pU (GKV-Zielpopulation: 24 bis 39) niedriger. Maßgeblich unterscheidet sich in den beiden Dossiers der Anteil der aus früheren Jahren infrage kommenden Patientinnen und Patienten: Während der Anteil von 7,1 % im aktuellen Dossier (Schritt 2) auf angegebenen Quellen beruht [14,15], wurden für den Anteil von 20 % im Dossier zu SOF/VEL (siehe auch Dossierbewertung [19]) keine Quellenangaben gemacht. Es wird davon ausgegangen, dass der wahre Wert eher im unteren Bereich liegt. Daher erscheinen die aktuellen Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation geeigneter als die damaligen Angaben im Dossier zu SOF/VEL [18].

Fehlende Aufteilung der Patientenzahlen auf die Fragestellungen

Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung (Fragestellung 1: Genotyp 1, 4, 5 oder 6; Fragestellung 2: Genotyp 2 oder 3).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass primär aufgrund der hohen Heilungsraten trotz Zuwanderung keine Zunahme der Prävalenz in der Zielpopulation zu erwarten ist. Für die Zahl der Erstdiagnosen bei Jugendlichen geht der pU von einer Abnahme in den nächsten Jahren aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

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 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

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den folgenden Abschnitten kommentiert werden.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu beobachtendem Abwarten bei NS5A-Inhibitor-vorbehandelten Patientinnen und Patienten, da dies nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU schließt in seine Kostenberechnung zu LDV/SOF (Behandlungsdauer 12 Wochen) auch die Kombination mit RBV ein, die nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt ist und deren zugehörige Kosten innerhalb der Spanne der Kosten von LDV/SOF (untere Grenze basierend auf Behandlungsdauer 8 Wochen, obere Grenze basierend auf Behandlungsdauer 24 Wochen) liegen. Vor diesem Hintergrund erfolgt in der vorliegenden Bewertung die Darstellung und Bewertung unter Ausschluss von LDV/SOF + RBV.

Der pU liefert Kostenangaben getrennt nach Vortherapiestatus (DAA-naiv, DAA-vorbehandelt und NS5A-Inhibitor-naiv, DAA- und NS5A-Inhibitor-vorbehandelt). Dieser Trennung wird in der vorliegenden Bewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.2), sodass sich die Darstellungen und Bewertungen auf die gesamten Teilpopulationen (Genotyp 1, 4, 5 oder 6 bzw. Genotyp 2 oder 3) ohne explizite Unterteilung nach Vortherapiestatus beziehen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [12,20-22]. Für SOF/VEL/VOX beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus, Zirrhosestatus und Genotyp 8 oder 12 Wochen. Für LDV/SOF beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus und Genotyp 8 bis 24 Wochen. Für GLE/PIB beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus, vom Zirrhosestatus und vom Genotyp 8, 12 oder 16 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 entsprechen den Fachinformationen [12,20-22].

Der Verbrauch von LDV/SOF, SOF und RBV richtet sich nach dem Körpergewicht [21,22]. Der pU veranschlagt auf Basis der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit Bezug zum Jahr 2017 [23] für 12-Jährige ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,1 kg und für 17-Jährige ein durchschnittliches Körpergewicht von 67,0 kg. Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von LDV/SOF, SOF und RBV den Fachinformationen [21,22].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von SOF/VEL/VOX und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2021 wieder.

Für RBV gibt der pU Kosten jeweils für 1 Packung mit 84 Tabletten und 1 Packung mit 168 Tabletten zu je 200 mg an und kombiniert diese Packungen für seine Kostenberechnung. Mit einer Packung mit 84 Tabletten ist eine geringfügig wirtschaftlichere Option verfügbar. RBV ist zusätzlich in Packungen mit 56 Tabletten zu je 400 mg verfügbar. Teilweise lässt sich damit

eine Behandlung mit einer geringeren Anzahl an Tabletten realisieren, die jedoch weniger wirtschaftlich ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bei einer Behandlung von NS5A-Inhibitor-vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit SOF/VEL/VOX gibt der pU Kosten für die HCV-Ribonukleinsäure(RNA)-Bestimmung und Kosten für das Hepatitis-B-Virus(HBV)-Screening an. Für andere Patientengruppen sowie für alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Die Kosten für ein HBV-Screening fallen sowohl bei SOF/VEL/VOX als auch bei allen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an [12,20-22]. Diese Kosten sind nicht zu veranschlagen, da sie laut Dossiervorlage lediglich dann zu berücksichtigen wären, wenn regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Der Fachinformation von SOF/VEL/VOX [12] ist die HCV-RNA-Bestimmung nicht zu entnehmen, jedoch der Fachinformation von RBV [24].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für SOF/VEL/VOX Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patienten in Höhe von 40 069,04 € bis 60 388,96 € an. Die angegebene Untergrenze der Jahrestherapiekosten besteht ausschließlich aus Arzneimittelkosten und ist plausibel. Die angegebene Obergrenze der Jahrestherapiekosten besteht aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die angesetzten zusätzlich notwendigen Leistungen sind nicht zu veranschlagen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Eine Übersicht der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien und deren Bewertung ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass im Jahr 2021 ca. 20 % der Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit SOF/VEL/VOX behandelt werden. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [12] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

SOF/VEL/VOX wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: SOF/VEL/VOX – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)	LDV/SOF oder GLE/PIB	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 2 oder 3)	SOF + RBV oder GLE/PIB	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: 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/VOX	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC	24–39 ^a	Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet.
	mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	keine Angabe	Der pU macht keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation.
	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; VOX: Voxilaprevir

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
SOF/VEL/VOX	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC	40 069,04– 60 103,56	0–285,40 ^b	0	40 069,04– 60 388,96 ^b	Die angegebene Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist plausibel. Die Arzneimittelkosten der Obergrenze sind plausibel. Die angesetzten zusätzlich notwendigen Leistungen sind nicht zu veranschlagen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
LDV/SOF	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	29 986,58– 89 959,74	0	0	29 986,58– 89 959,74	Die Angaben sind plausibel.
LDV/SOF (8 Wochen)	Genotyp 1 ohne Zirrhose ^c	29 986,58	0	0	29 986,58	
LDV/SOF (24 Wochen)	Genotyp 1, 4, 5 oder 6, jeweils mit kompensierter Zirrhose	89 959,74	0	0	89 959,74	
LDV/SOF (12 Wochen)	Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ^d	44 979,87	0	0	44 979,87	
GLE/PIB	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	29 986,58– 44 979,87	0	0	29 986,58– 44 979,87	

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
SOF + RBV	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 2 oder 3	44 139,22– 89 742,92	0	0	44 139,22– 89 742,92	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
SOF + RBV (12 Wochen)	Genotyp 2	44 139,22– 44 871,08	0	0	44 139,22– 44 871,08	
SOF + RBV (24 Wochen)	Genotyp 2 ^c oder 3	88 279,20– 89 742,92	0	0	88 279,20– 89 742,92	
GLE/PIB	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 2 oder 3	29 986,58– 59 973,16	0	0	29 986,58– 59 973,16	Die Angaben sind plausibel.

a. Angaben des pU
b. Der pU setzt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 285,40 € ausschließlich für NS5A-erfahrene Patientinnen und Patienten an. Sie beinhalten Kosten für die HCV-RNA-Bestimmung und Kosten für das HBV-Screening.
c. Die Behandlungsdauer von 8 Wochen kann laut Fachinformation [22] bei therapienaiven Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden.
d. Die Behandlung ohne RBV ist für die Teilpopulation ohne Zirrhose zugelassen und kann laut Fachinformation 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 [22].
e. Laut Fachinformation [21] kann bei Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern.

CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLE: Glecaprevir; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; NS5A: Nichtstruktur-Protein 5A; PIB: Pibrentasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

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/VOX sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der CHC hat.“

Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsdauer für SOF/VEL/VOX für alle HCV-GT bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg

Patientengruppe	Behandlungsdauer
DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen
DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
DAA-vorbehandelte Patienten ^a ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen

a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: Daclatasvir, Dasabuvir, Elbasvir, Grazoprevir, LDV, Ombitasvir, Paritaprevir, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet).
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. SOF/VEL/VOX kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurde nicht untersucht. Zur Anwendung von SOF/VEL/VOX bei Patienten, die mit HCV/Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Diese Patienten unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung nach DAA-Behandlung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden. Bei allen Patienten sollte vor Behandlungsbeginn ein HBV-Screening durchgeführt werden. Die Anwendung von SOF/VEL/VOX wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung. Kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von starken P-Glykoprotein (P-gp)- und/oder starken Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren. Wird eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX mit Amiodaron als notwendig erachtet, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen; die gleichzeitige Anwendung mit ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, mittelstarken P-gp- und/oder CYP-Inhibitoren sowie starken Inhibitoren des Organo-Anion-Transporters 1B wird nicht empfohlen. HIV (humanes Immundefizienzvirus)-koinfizierte Patienten, die neben

SOF/VEL/VOX eine Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder eine Kombination aus Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV-Protease-Inhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. SOF/VEL/VOX sollte nicht von Patienten mit seltener hereditärer Lactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden. Bei Patienten, die zusätzlich mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, wird eine engmaschige Überwachung der International Normalized Ratio-Werte empfohlen.

Während der Schwangerschaft wird die Anwendung von SOF/VEL/VOX nicht empfohlen; während der Stillzeit sollte SOF/VEL/VOX nicht angewendet werden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. ClinicalTrials.gov. NCT03820258. Study to Investigate Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) Fixed Dose Combination (FDC) in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection [online]. 2020 [Zugriff: 28.07.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03820258>.
4. Eu C. T. R. 2018-000480-87. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection [online]. [Zugriff: 28.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000480-87.
5. Gilead Sciences. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection; GS-US-367-1175; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-41_Ledipasvir-Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-55_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-33_Glecaprevir-Pibrentasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

9. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology* 2020; 71(2): 456-462. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.30840>.
10. AbbVie Deutschland. Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/456/#tab/dossier>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
12. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: September. 2021.
13. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2004-2021 bei Jugendlichen [online]. 2021 [Zugriff: 16.08.2021]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
14. Chhatwal J, Chen Q, Ayer T et al. Poster number #FRI-233: Projection of Patients who Fail Treatment in the Era of Direct-Acting Antivirals. EASL Amsterdam. 2017.
15. Chhatwal J, Chen Q, Ayer T et al. Hepatitis C virus re-treatment in the era of direct-acting antivirals: projections in the USA. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(7): 1023-1031. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.14527>.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF21 Bund. Stand: Juli [online]. 2021 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
17. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2020 für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2021 [Zugriff: 26.07.2021]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2020&v=2>.
18. Gilead Sciences. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 19.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/597/#dossier>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-86_sofosbuvir-velpatasvir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. AbbVie Deutschland. Fachinformation Maviret 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: Juni. 2021.

21. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Sovaldi 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli. 2021.
22. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Harvoni 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August. 2021.
23. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 16.09.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=85506497&p_sprache=D&p_hellp=0&p_indnr=223&p_indsp=13351080&p_ityp=H&p_fid=.
24. ratiopharm. Fachinformation Ribavirin-ratiopharm 200 mg und 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand der Information: September. 2020.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
voxilaprevir OR GS-9857

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
voxilaprevir* OR GS-9857 OR GS9857

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
voxilaprevir OR GS-9857 OR GS9857 OR GS 9857

Anhang B Ergänzende Informationen zur Studie G367-1175

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL/VOX

Studie Charakteristikum Kategorie	SOF/VEL/VOX N = 21
Studie G367-1175	
Alter [Jahre], Median (Min; Max)	14 (12; 16)
Geschlecht [w / m], %	62 / 38
Abstammung, n (%)	
Weiß	16 (76,2)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (4,8)
asiatisch	2 (9,5)
andere	2 (9,5)
Gewicht [kg], Median (Min; Max)	54,2 (38,2; 86,2)
HCV-Genotyp, n (%)	
1	6 (28,6)
2	4 (19,0)
3	9 (42,9)
4	2 (9,5)
kompensierte Zirrhose, n (%)	
ja	0 (0)
nein	21 (100)
HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [I.E./ml], n (%)	
< 800 000	10 (47,6)
≥ 800 000	11 (52,4)
Vorbehandlung, n (%)	
therapienaiv	16 (76,2)
vorbehandelt	5 (23,8)
DAA-naiv ^a	5 (100)
DAA-vorbehandelt ^b	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)
<p>a. Die vorbehandelten Jugendlichen hatten zuvor mindestens einmal nicht auf eine Behandlung mit (PEG-)IFN + RBV angesprochen.</p> <p>b. Da NS5A-Inhibitoren zur Gruppe der DAA gehören, schließt dieses Merkmal die Vorbehandlung mit einem NS5A-Inhibitor ein.</p> <p>DAA: direkt wirkende antivirale Mittel; HCV: Hepatitis-C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NS5A: Nichtstrukturprotein 5A; (PEG-)IFN: (polyethylenglykoliertes) Interferon; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; w: weiblich</p>	

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: SOF/VEL/VOX

Studie	SOF/VEL/VOX	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Studie G367-1175		
Mortalität		
Gesamt mortalität ^a	21	0 (0)
Morbidität		
SVR12 ^b	21	21 (100)
SVR24 ^b	21	21 (100)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt)	21	15 (71,4)
SUEs	21	1 (4,8)
Abbruch wegen UEs	21	0 (0)
a. wurde über UEs erfasst b. ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; SVR24: anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir		

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

Studie	SOF/VEL/VOX			
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Follow-up-Woche 12 ^a MW (SD)	Änderung zu Follow-up-Woche 24 ^a MW (SD)
Studie G367-1175				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
PedsQL (Gesamtscore) ^b	21	83,4 (12,40)	-1,0 (8,83)	-0,2 (8,58)
a. Fragebogen wurde 12 und 24 Wochen nach Ende der 8-wöchigen Behandlung ausgefüllt. b. Skalenspannweite 0–100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir				

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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
Sauter, Gerd	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein

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?