



IQWiG-Berichte – Nr. 1354

**Sofosbuvir/Velpatasvir  
(chronische Hepatitis C bei  
Kindern, 3 bis < 6 Jahre) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-26  
Version: 1.0  
Stand: 12.05.2022

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C bei Kindern, 3 bis < 6 Jahre) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

08.02.2022

## Interne Auftragsnummer

A22-26

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Christoph F. Dietrich

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**

- Teresa Labahn
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Sonja Schiller
- Pamela Wronski

**Schlagwörter**

Sofosbuvir, Velpatasvir, Hepatitis C – Chronische, Kind – Vorschul-, Nutzenbewertung, NCT03022981

**Keywords**

Sofosbuvir, Velpatasvir, Hepatitis C – Chronic, Child – Preschool, Benefit Assessment, NCT03022981

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>11</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>11</b>
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.....	15
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>15</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	15
3.2.2 Verbrauch .....	15
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	16
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	16
3.2.6 Versorgungsanteile .....	16
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>17</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>17</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>17</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>18</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>22</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>25</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Ergänzende Informationen zur Studie G342-1143.....</b>	<b>26</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>29</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir.....	3
Tabelle 3: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir.....	6
Tabelle 5: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	10
Tabelle 6: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	17
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	17
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle).....	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: Sofosbuvir/Velpatasvir .....	26
Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: Sofosbuvir/Velpatasvir.....	27
Tabelle 11: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: Sofosbuvir/Velpatasvir (Kohorte 3 gesamt).....	28

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in  
der GKV-Zielpopulation..... 12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR <sub>12</sub>	Sustained virological Response (anhaltendes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende
SVR <sub>24</sub>	Sustained virological Response (anhaltendes virologisches Ansprechen) 24 Wochen nach Therapieende
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.02.2022 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
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]). Kommentare zum Dossier und 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.02.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir
2	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus

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

#### Ergebnisse

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population (Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren). Aus diesem Grund legt er die 1-armige Studie GS-US-342-1143 (im Folgenden G342-1143 genannt) vor. In der Kohorte 3 der Studie wurden Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren über 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt.

Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU nicht dar. Einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien führt er nicht durch, weil für die Nutzenbewertung relevante Effekte bzw. statistisch signifikante Vorteile für Sofosbuvir/Velpatasvir bei klinischen Endpunkten im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population der Kinder von 3 bis < 6 Jahren nicht zu erwarten seien. Der pU stellt die Ergebnisse der Studie

G342-1143 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dar, beansprucht jedoch keinen Zusatznutzen für Sofosbuvir/Velpatasvir.

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die vorliegenden Daten der 1-armigen Studie G342-1143 ermöglichen aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (17 %) und dem damit verbundenen Anteil imputierter Werte nur eine sehr eingeschränkte Einordnung der Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Studie G342-1143 (Kohorte 3) erreichten 29 von 33 (87,9 %) der 3 bis < 6-jährigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 sowie 5 von 8 (62,5 %) der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 unter Sofosbuvir/Velpatasvir ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR<sub>12</sub>, SVR<sub>24</sub>). Insgesamt wurde 1 (2,4 %) Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) beobachtet. Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs oder Todesfälle traten in der Studie nicht auf.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Wirkstoffkombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Sofosbuvir + Ribavirin wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet bereits Dossierbewertungen durchgeführt. Für die jeweiligen Wirkstoffkombinationen zeigten sich sowohl für nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Kinder (Alter zwischen 3 und < 12 Jahren) SVR<sub>12</sub>- bzw. SVR<sub>24</sub>-Raten von  $\geq 95$  %. Zudem wurde sowohl unter Ledipasvir/Sofosbuvir als auch unter Sofosbuvir + Ribavirin jeweils 1 SUE und 1 Abbruch wegen UEs beobachtet. Todesfälle traten nicht auf.

In Übereinstimmung mit dem pU lässt sich aus den Daten der Studie G342-1143 kein Zusatznutzen für Sofosbuvir/Velpatasvir ableiten. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir.

Tabelle 3: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir
2	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus

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

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 Sofosbuvir/Velpatasvir (Stand zum 17.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Sofosbuvir/Velpatasvir (letzte Suche am 17.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Sofosbuvir/Velpatasvir (letzte Suche am 17.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sofosbuvir/Velpatasvir (letzte Suche am 10.03.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population (Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren).

Der pU beschreibt, auf eine Informationsbeschaffung nach nicht randomisierten Studien mit niedrigerer Evidenzstufe zu verzichten, falls weder ein direkter Vergleich noch adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden können. Er begründet dies damit, dass für die Nutzenbewertung relevante Effekte bzw. statistisch signifikante Vorteile für Sofosbuvir/Velpatasvir bei klinischen Endpunkten im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Population der Kinder von 3 bis < 6 Jahren nicht zu erwarten seien.

Insgesamt legt der pU für Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pU legt jedoch dar, die verfügbare Evidenz darzustellen, auf der die Zulassung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion basiert. Es handelt sich dabei um die 1-armige Studie GS-US-342-1143 (im Folgenden G342-1143 genannt) [3-5] zu Sofosbuvir/Velpatasvir. Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen für Sofosbuvir/Velpatasvir.

### **Beschreibung der Studie G342-1143**

In die Studie G342-1143 wurden insgesamt 216 Kinder und Jugendliche in 3 Kohorten eingeschlossen. Der pU betrachtet die Kohorte 3, die 41 nicht-vorbehandelte Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion umfasst. In die Kohorten 1 und 2 der Studie G342-1143 waren ältere Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren eingeschlossen; diese beiden Kohorten entsprechen nicht der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung und wurden bereits in der Dossierbewertung A20-86 [6] bewertet.

Für die Kohorte 3 war der Einschluss von Kindern mit chronischer HCV-Infektion aller 6 Genotypen geplant. Letztlich wurden in diese Kohorte jedoch ausschließlich Kinder mit HCV-Genotyp 1 bis 4 eingeschlossen (siehe Anhang B, Tabelle 9). Die Patientenpopulation gemäß Fragestellung 1 umfasst somit ausschließlich Kinder mit Genotyp 1 (n = 32 [78 %]) oder Genotyp 4 (n = 1 [2 %]). Die Patientenpopulation gemäß Fragestellung 2 umfasst Kinder mit Genotyp 2 (n = 6 [15 %]) oder Genotyp 3 (n = 2 [5 %]). Weitere Informationen zu den Patientencharakteristika finden sich in Anhang B.

Ein Teil der Patientinnen und Patienten jeder Alterskohorte nahm zu Beginn der Studie an einer 7-tägigen Pharmakokinetik-Einführungsphase teil. Danach 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.

Sofosbuvir/Velpatasvir ist in 2 Darreichungsformen als überzogenes Granulat und als Filmtablette zugelassen [7]. Das Granulat ist in Deutschland derzeit (Stand: 02.05.2022) nicht

verfügbar, soll aber nach Angabe des pU voraussichtlich Ende des 2. Quartals 2022 zur Verfügung stehen. Die Kinder der Kohorte 3 erhielten Sofosbuvir/Velpatasvir gewichtsabhängig in Form des überzogenen Granulats. Entsprechend der Zulassung erhielten Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg eine einmal tägliche Dosis von 150 mg / 37,5 mg (Dosis Sofosbuvir / Dosis Velpatasvir) und Kinder mit einem Körpergewicht  $\geq$  17 kg erhielten einmal täglich 200 mg / 50 mg [7]. Der pU weist darauf hin, dass die letztgenannte Dosierung auch 1 Kind in Kohorte 3 mit einem Körpergewicht von  $\geq$  30 kg erhielt und die Zulassung ab diesem Körpergewicht eine Dosierung von 400 mg / 100 mg vorsieht. Auf eine separate Darstellung der zulassungskonform behandelten Population verzichtet der pU mit dem Hinweis, dass das Kind trotz Unterdosierung ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR<sub>12</sub>) erreicht hat.

Der primäre Endpunkt der Studie G342-1143 sind unerwünschte Ereignisse (UEs), mit besonderem Fokus auf UEs, die zum Abbruch der Studienmedikation führen. Sekundäre Endpunkte sind das anhaltende virologische Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub>) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der pU stellt dabei für die Endpunkte zu Nebenwirkungen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur Ergebnisse für die gesamte Kohorte 3 dar und nicht separat für die Patientenpopulationen der beiden Fragestellungen.

### **Keine geeigneten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens**

Die 1-armige Studie G342-1143 ist in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir für Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

In der Studie G342-1143 (Kohorte 3) erreichten 29 von 33 (87,9 %) der 3 bis < 6-jährigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 sowie 5 von 8 (62,5 %) der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 unter Sofosbuvir/Velpatasvir ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR<sub>12</sub>, SVR<sub>24</sub>). Hierbei ist anzumerken, dass für 7 der 41 Kinder (17 %) kein Wert für SVR<sub>12</sub> vorlag und imputiert wurde. Ein fehlender Wert zu Follow-up-Woche 12 wurde dabei als Responder imputiert, wenn die Messung davor sowie danach als Ansprechen gewertet wurde. Ansonsten wurde ein fehlender Wert als Non-Responder imputiert. Ein fehlender Wert für das SVR<sub>24</sub> wurde gemäß dem SVR<sub>12</sub>-Status imputiert. Aus den vorliegenden Unterlagen geht hervor, dass mindestens 6 der 7 Kinder, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben, nicht an Nachuntersuchungen teilgenommen haben; demzufolge lagen für diese Kinder keine Werte für SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> vor und wurden als Non-Responder imputiert.

Für Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen liegen nur Ergebnisse für die gesamte Kohorte 3 vor – und nicht separat für die Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 bzw. für die Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität setzte der pU in der Studie G342-1143 das Instrument Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) ein. Für die Kinder in Kohorte 3 ergibt

sich für den Gesamtscore zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung im Mittel um 1,9 Punkte (Standardabweichung [SD]: 14,26; siehe Anhang B, Tabelle 11). Insgesamt wurde 1 (2,4 %) Abbruch wegen UEs beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs oder Todesfälle traten in der Studie nicht auf (siehe Anhang B, Tabelle 10).

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Wirkstoffkombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Sofosbuvir + Ribavirin wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet bereits Dossierbewertungen durchgeführt [8,9]. Dort liegen Ergebnisse jeweils zu nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Kindern im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren für Genotyp 1 und 4 (Ledipasvir/Sofosbuvir [8]) sowie Genotyp 2 und 3 (Sofosbuvir + Ribavirin [9]) für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vor. Diese Ergebnisse stammen ebenfalls jeweils aus 1-armigen Studien. Insgesamt zeigt sich, dass unter der jeweiligen Wirkstoffkombination sowohl für nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Kinder SVR<sub>12</sub>- bzw. SVR<sub>24</sub>-Raten von  $\geq 95$  % erreicht wurden. Zudem wurde sowohl unter Ledipasvir/Sofosbuvir als auch unter Sofosbuvir + Ribavirin jeweils 1 SUE und 1 Abbruch wegen UEs beobachtet. Todesfälle traten nicht auf. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich im PedsQL Gesamtscore zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn für Ledipasvir/Sofosbuvir eine Änderung von im Mittel 2,0 (SD: 15,7) bzw. unter Sofosbuvir + Ribavirin von 0,4 (SD: 14,2).

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich [10]. Die vorliegenden Daten der 1-armigen Studie G342-1143 ermöglichen aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (17 %) und dem damit verbundenen Anteil imputierter Werte nur eine sehr eingeschränkte Einordnung der Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Übereinstimmung mit dem pU lässt sich aus den Daten der Studie G342-1143 kein Zusatznutzen für Sofosbuvir/Velpatasvir ableiten. Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus			

Die oben beschriebene Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

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

Die Erkrankung der chronischen HCV-Infektion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung von Sofosbuvir/Velpatasvir [7]. Es handelt sich bei dieser Population, um die die Zulassung von Sofosbuvir/Velpatasvir nun erweitert wurde, um Kinder von 3 bis < 6 Jahren [7] mit einer chronischen HCV-Infektion.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

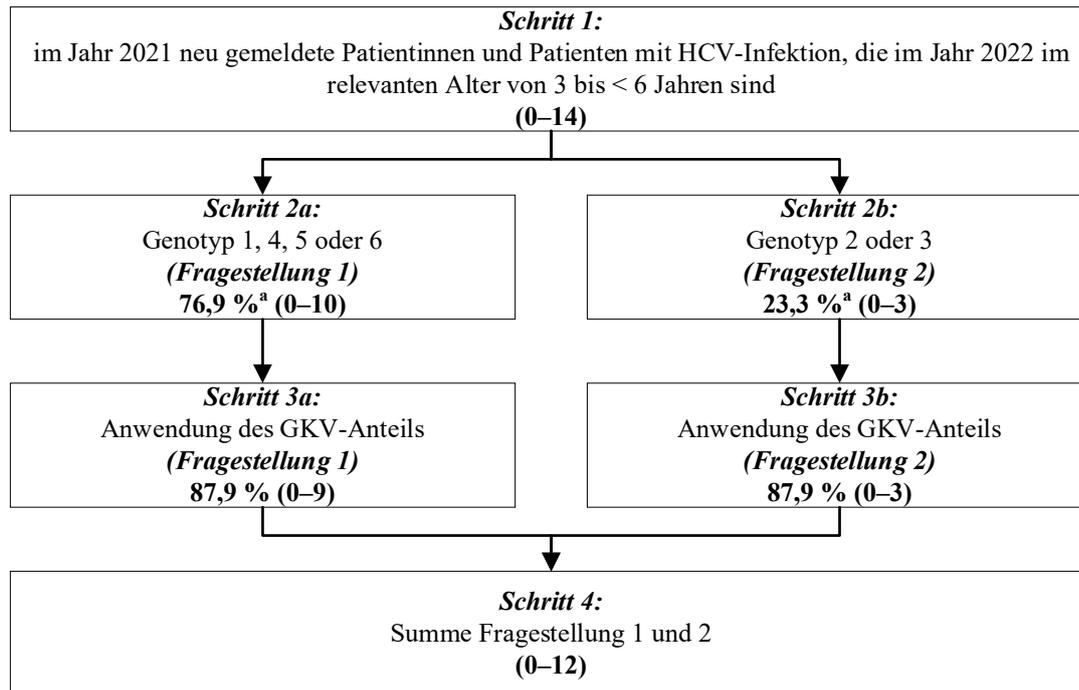
- Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1) und
- Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2).

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

Laut pU besteht Bedarf an weiteren pangentypischen Therapieoptionen der chronischen HCV-Infektion speziell für Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren, um frühzeitig HCV-assoziiertes Morbidität und Mortalität entgegenzuwirken sowie das Auftreten von Komplikationen infolge eines chronischen Verlaufs frühzeitig zu verhindern.

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

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



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

a. eigene Berechnung. Der pU gibt folgende Anteile je Genotyp an: 73,6 % (Genotyp 1), 8,6 % (Genotyp 2), 14,7 % (Genotyp 3), 3,1 % (Genotyp 4). Für die Genotypen 5 und 6 zitiert der pU die Quelle Hüppe et al. [11], der jeweils ein Anteil von 0,1 % zu entnehmen ist.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: im Jahr 2021 neu gemeldete Patientinnen und Patienten mit HCV-Infektion, die im Jahr 2022 im relevanten Alter von 3 bis < 6 Jahren sind**

Der pU ermittelt die Anzahl der Kinder mit einer HCV-Infektion, die im Jahr 2022 zur relevanten Altersgruppe 3 bis < 6 Jahren zählen. Dazu tätigt er eine Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [12] (Datenstand: 01.12.2021), die gemäß Infektionsschutzgesetz übermittelte Meldefälle mit einer HCV-Infektion an das Robert Koch-Institut (RKI) erfasst. Daten des Jahres 2022 sind der Datenbank noch nicht zu entnehmen. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldefälle je Diagnosejahr und Altersgruppe (1-Jahres-Intervalle) sowie die Anzahl der Meldefälle je Diagnosejahr ohne Altersangabe zu entnehmen. Der pU entnimmt eine Anzahl von 0 Kindern, die im Jahr 2021 gemeldet wurden und im Jahr 2022 zur relevanten Altersgruppe zählen würden (Untergrenze). Für die obere Grenze berücksichtigt er eine Anzahl von 14 gemeldeten Fällen mit unbekanntem Alter für das Jahr 2021.

Der pU geht davon aus, dass alle Kinder, die sich im Jahr 2022 ebenfalls in der relevanten Altersgruppe von 3 bis < 6 Jahren befinden, aber bereits vor dem Jahr 2021 (im Zeitraum von 2017 bis 2020) gemeldet wurden, erfolgreich therapiert sind. Dies entspricht laut pU einer Anzahl von 39 bis 107 Fällen, die er über die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 und die dort angegebenen gemeldeten Fälle mit bekanntem Alter (39 Fälle als Untergrenze) und zusätzlich

mit unbekanntem Alter (39 plus 68 Fälle = 107 Fälle als Obergrenze) aus den Jahren 2017 bis 2020 ermittelt.

### **Schritt 2a und b: Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1) und Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2)**

Der pU zieht die aktuelle S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HCV-Infektion von Sarrazin et al. (2018) [13] heran. Darin ist angegeben, dass von 318 in multizentrischen Studien behandelten Kindern und Jugendlichen 73,6 % Genotyp 1, 8,6 % Genotyp 2, 14,7 % Genotyp 3 und 3,1 % Genotyp 4 aufwiesen. Den Veröffentlichungszeitpunkten der Primärquellen [14-18] ist zu entnehmen, dass die Datenerhebungen vor dem Jahr 2012 erfolgten. Des Weiteren zitiert der pU die Quelle Hüppe et al. [11] bezüglich Genotyp 5 und 6. Dieser Quelle sind Anteilswerte für die Genotypen 5 und 6 für Erwachsene in Höhe von jeweils 0,1 % zu entnehmen. Die Anteilswerte wurden im Rahmen einer prospektiven Online-Datenerhebung zwischen den Jahren 2003 und 2006 in 352 hepatologischen Schwerpunktpraxen und Ambulanzen in Deutschland erhoben [11]. Für Fragestellung 1 multipliziert der pU die Anteilswerte der Genotypen 1, 4, 5 und 6 mit den Anzahlen der Spanne aus Schritt 1. Es resultiert insgesamt eine Anzahl von 0 bis 10 Patientinnen und Patienten. Analog verfährt der pU für Fragestellung 2, die die Genotypen 2 und 3 umfasst und eine Spanne von 0 bis 3 Patientinnen und Patienten ergibt.

### **Schritt 3a und b: Anwendung des GKV-Anteils**

Im nächsten Schritt wendet der pU auf die in Schritt 2a ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten einen erwarteten GKV-Anteil von 87,9 % [19,20] an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 0 bis 9 (Fragestellung 1) bzw. 0 bis 3 (Fragestellung 2) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Schritt 4: Summe von Fragestellung 1 und 2**

Der pU bildet die Summe aus den in Schritt 3a und b ermittelten Patientenzahlen und gibt für Fragestellung 1 und 2 insgesamt eine Anzahl von 0 bis 12 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt als auch für die einzelnen Fragestellungen sind rechnerisch nachvollziehbar. Bei der vom pU ausgewiesenen Untergrenze ist von einer Unterschätzung auszugehen, da ausschließlich gemeldete Fälle aus dem Jahr 2021 berücksichtigt sind. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet, da diese sowohl eine Unterschätzung als auch Überschätzung beinhaltet. Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

***Zu Schritt 1: im Jahr 2021 neu gemeldete Patientinnen und Patienten mit HCV-Infektion, die im Jahr 2022 im relevanten Alter von 3 bis < 6 Jahren sind***

Der pU berücksichtigt ausschließlich im Betrachtungsjahr 2021 neu gemeldete Fälle mit der Annahme, dass zuvor Gemeldete bereits erfolgreich durch andere Therapieoptionen behandelt worden seien. Es ist nachvollziehbar, dass der pU versucht, die erfolgreich therapierten Kinder nicht mit in die Zielpopulation einzubeziehen. Dies führt jedoch zu einer Unterschätzung, da nicht davon auszugehen ist, dass tatsächlich alle Kinder, die im Jahr 2022 das relevante Alter von 3 bis < 6 Jahren aufweisen, zu 100 % erfolgreich behandelt wurden. Zum einen kann ein Teil der gemeldeten Kinder aus den Vorjahren aufgrund fehlender Zulassungen von Arzneimitteln für die Altersgruppe unter 3 Jahren bisher keine Therapie erhalten haben. Zum anderen kann schon ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen die Anzahl der Zielpopulation wesentlich erhöhen. In diesem Zusammenhang ist die vom pU ermittelte relativ hohe Anzahl von 39 gemeldeten Fällen aus den Vorjahren erwähnenswert, die sich im Jahr 2022 in der relevanten Altersgruppe von 3 bis < 6 Jahren befinden und laut Annahme des pU allesamt erfolgreich behandelt sind.

Bei der Untergrenze ist zudem darauf hinzuweisen, dass der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (Datenstand 02.03.2022) in den Jahren 2017 bis 2020 Angaben in Höhe von 3 bis 6 neu gemeldeten Fällen pro Jahr in der relevanten Altersgruppe von 3 bis < 6 Jahren zu entnehmen sind. Dies deutet darauf hin, dass die Anzahl für das Jahr 2022 auch höher liegen kann als die vom pU zugrunde gelegte Anzahl (0 für das Jahr 2021 mit Datenstand 01.12.2021).

Bei der Berechnung der Obergrenze geht der pU davon aus, dass alle gemeldeten Fälle im Zeitraum 2017 bis 2020 mit unbekanntem Alter Teil des Anwendungsgebiets sind. Anhand des Infektionsepidemiologischen Jahrbuchs meldepflichtiger Krankheiten für 2019 des RKI [21] lässt sich erkennen, dass unter den Erstdiagnosen im Vergleich zu Erwachsenen nur sehr geringe Fallzahlen bei Kindern auftreten. Daher führt dieses Vorgehen des pU tendenziell zu einer Überschätzung.

***Weitere Aspekte, die die Größe der Zielpopulation beeinflussen können***

Es ist unklar, welche Anzahl an Patientinnen und Patienten abzuziehen ist, bei denen eine akute statt einer chronischen HCV-Infektion vorliegt und die somit nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind [7]. Auch wären Betroffene mit Spontanheilung [22] von der Zielpopulation abzuziehen.

Es ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle ebenfalls von der GKV-Zielpopulation umfasst sind.

***Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten***

Der pU geht von einer gleichbleibenden Prävalenz von Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit HCV-Infektion in den kommenden 5 Jahren aus. Hingegen schätzt er einen Rückgang der Inzidenz als das wahrscheinlichste Szenario vor dem Hintergrund der bisherigen Entwicklung der Inzidenz.

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

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

### **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 3 bis < 6 Jahren hat der G-BA je nach Genotyp eine unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- für Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1): Ledipasvir/Sofosbuvir
- für Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2): Sofosbuvir + Ribavirin

Für Sofosbuvir/Velpatasvir gibt es 2 Darreichungsformen. Das überzogene Granulat ist für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren mit einem Körpergewicht von unter 17 kg zugelassen [7], während die Tablette für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren mit einem Körpergewicht ab 17 kg [7] zugelassen ist. In der Lauer-Taxe war während der Erstellung der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Tablettenform gelistet. Der pU erläutert, dass das Granulat zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht im Handel erhältlich war.

Der pU schließt in seine Kostenberechnung zu Ledipasvir/Sofosbuvir zusätzlich auch die Kombination mit Ribavirin ein, die jedoch nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt ist. Auf deren Darstellung und Bewertung wird deshalb verzichtet.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Zulassung [7] bzw. den Fachinformationen [23-27]. Für Sofosbuvir/Velpatasvir beträgt die Behandlungsdauer 12 Wochen. Für Ledipasvir/Sofosbuvir beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus, Genotyp und Vortherapiestatus 8 bis 24 Wochen. Für Sofosbuvir + Ribavirin beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Genotyp 12 oder 24 Wochen.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Zulassung [7] bzw. den Fachinformationen [23-27].

Der Verbrauch von Sofosbuvir/Velpatasvir und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien richtet sich nach dem Körpergewicht [7,23-27]. Der pU legt für seine Berechnungen ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg für 3 bis < 4-Jährige und 20,8 kg für 5 bis < 6-Jährige auf Basis der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit Bezug zum Jahr 2017 [28] zugrunde. Auf dieser Basis entsprechen die Angaben

des pU zum Verbrauch von Sofosbuvir/Velpatasvir und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapien der Zulassung [7] bzw. den Fachinformationen [23-27].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sofosbuvir/Velpatasvir und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2021 wieder.

Sofosbuvir/Velpatasvir ist sowohl in Form von Tabletten als auch Granulat zugelassen [7]. Die Angaben des pU zu Sofosbuvir/Velpatasvir als Granulat sind jedoch nicht bewertbar, da diese Präparate während der Erstellung der vorliegenden Bewertung nicht in der Lauer-Taxe gelistet waren.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Sofosbuvir/Velpatasvir und die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist plausibel.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Sofosbuvir/Velpatasvir Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patienten in Höhe von 29 985,54 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Unter Annahme gleicher Kosten pro Packung für Sofosbuvir/Velpatasvir mit jeweils 28 Filmtabletten oder 28 Beutel mit Granulat unabhängig von der Wirkstoffstärke sind die Angaben des pU plausibel.

Eine Übersicht der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien und deren Bewertung ist der Tabelle 8 zu entnehmen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Unter Berücksichtigung von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und alternativen Therapieoptionen schätzt der pU, dass im Jahr 2022 circa 25 % und den beiden darauffolgenden Jahren jeweils circa 15 % und 10 % Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 6 Jahren in Deutschland mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt werden.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sofosbuvir/Velpatasvir wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Jahren angewendet.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren.

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

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
2	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Sofosbuvir/ Velpatasvir	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion, davon	0–12	Die Angaben sind rechnerisch nachvollziehbar. Bei den vom pU ausgewiesenen Untergrenzen ist von einer Unterschätzung auszugehen, da ausschließlich gemeldete Fälle aus dem Jahr 2021 berücksichtigt sind. Die Obergrenzen sind mit Unsicherheit behaftet, da diese sowohl eine Unterschätzung als auch Überschätzung beinhalten.
	mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1)	0–9	
	mit Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2)	0–3	

a. Angabe des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Tabelle 8: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
SOF/VEL	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	29 985,54	0	0	29 985,54	Die Angaben sind unter Annahme gleicher Kosten pro Packung <sup>b</sup> plausibel.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
LDV/SOF (8 Wochen)	therapienaive Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1 ohne Zirrhose <sup>c</sup>	29 987,06	0	0	29 987,06	Die Angaben sind plausibel.
LDV/SOF (12 Wochen)	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6 <sup>d</sup>	44 980,59	0	0	44 980,59	
LDV/SOF (24 Wochen)	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6 jeweils mit kompensierter Zirrhose	89 961,18	0	0	89 961,18	
SOF+RBV (12 Wochen)	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2	43 791,33– 43 916,13	0	0	43 791,33– 43 916,13	
SOF+RBV (24 Wochen)	Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 <sup>e</sup> oder 3	87 457,86– 87 832,26	0	0	87 457,86– 87 832,26	

Tabelle 8: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU                      b. Packung mit 28 Filmtabletten oder 28 Beutel mit Granulat unabhängig von der Wirkstoffstärke                      c. Die Behandlungsdauer von 8 Wochen kann laut Fachinformation [23,24] 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 [23,24].                      e. Laut Fachinformation [25,26] kann bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; 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 SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren basiert auf dem Gewicht, wie in Tabelle 1-12 angegeben.*

*Für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren, die Probleme beim Schlucken von Filmtabletten haben, ist eine Granulatformulierung von SOF/VEL erhältlich. Für Patienten mit einem Gewicht von < 17 kg siehe Fachinformation für SOF/VEL 200/50 mg oder 150/37,5 mg Granulat*

*Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT, die SOF/VEL-Tabletten anwenden*

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

*Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT, die SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen anwenden*

<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Dosierung SOF/VEL-Granulat</b>	<b>Tagesdosis SOF/VEL</b>	<b>Empfohlenes Behandlungsregime</b>
≥30	Zwei Beutel mit 200/50 mg Granulat einmal täglich	400/100 mg pro Tag	SOF/VEL für 12 Wochen
17 bis <30	Ein Beutel mit 200/50 mg Granulat einmal täglich	200/50 mg pro Tag	
<17 kg	Ein Beutel mit 150/37,5 mg Granulat einmal täglich	150/37,5 mg pro Tag	
SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir			

*SOF/VEL sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die SOF, 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 VEL. 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 SOF/VEL gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) oder mit TDF in Kombination mit einem geboosterten humanen Immundefizienzvirus (HIV)-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf TDF-assoziierte Nebenwirkungen überwacht 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: 13.11.2020]. 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. Gilead Sciences. Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection [online]. 2020 [Zugriff: 18.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022981>.
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 [online]. [Zugriff: 18.03.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002446-23](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002446-23).
5. Gilead. 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.
6. 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](https://www.iqwig.de/download/a20-86_sofosbuvir-velpatasvir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
7. European Medicines Agency. Epclusa: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 2022 [Zugriff: 31.03.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_de.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-63\\_ledipasvir-sofosbuvir\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-63_ledipasvir-sofosbuvir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-64\\_sofosbuvir\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-64_sofosbuvir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
11. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2008; 46(1): 34-44. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-963691>.
12. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2004-2021 [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
13. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Z Gastroenterol 2018; 56(7): 756-838. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0599-1320>.
14. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41(5): 1013-1018. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.20661>.
15. Jara P, Hierro L, de la Vega A et al. Efficacy and Safety of Peginterferon-alpha2b and Ribavirin Combination Therapy in Children With Chronic Hepatitis C Infection. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(2): 142-148. <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318159836c>.
16. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. J Hepatol 2010; 52(6): 827-831. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.028>.
17. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Hepatol 2010; 52(4): 501-507. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.016>.
18. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF et al. The Combination of Ribavirin and Peginterferon Is Superior to Peginterferon and Placebo for Children and Adolescents Chronic Hepatitis C. Gastroenterology 2011; 140(2): 450–458. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.047>.
19. 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>.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF21 Bund. Stand: Juli 2021 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf).

21. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. Datenstand 1. März 2020.
22. Wirth S, Kelly D, Sokal E et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52(2): 233-237.  
<https://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181f6f09c>.
23. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Harvoni 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
24. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Harvoni 33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
25. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Sovaldi 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
26. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Sovaldi 150 mg und 200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
27. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation Rebetol 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ribavirin). Stand der Information: Oktober 2021.
28. 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=](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=).

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

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

<b>Suchstrategie</b>
velpatasvir OR GS-5816

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

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

<b>Suchstrategie</b>
velpatasvir* OR GS-5816 OR GS5816 OR (GS 5816)

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

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

<b>Suchstrategie</b>
velpatasvir OR GS-5816 OR GS5816 OR GS 5816

**Anhang B Ergänzende Informationen zur Studie G342-1143**

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Sofosbuvir/Velpatasvir
<b>G342-1143 (Kohorte 3)</b>	N = 41
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]	4 [4; 5]
Geschlecht [w / m], %	59 / 41
Abstammung, n (%)	
weiß	32 (78)
asiatisch	0 (0)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (7)
andere	5 (12)
nicht angegeben	1 (2)
Gewicht zu Studienbeginn [kg], Median [Q1; Q3]	19,2 [16,0; 20,7]
HCV-Subgenotyp, n (%)	
1	32 (78)
1a	29 (71)
1b	2 (5)
1c	1 (2)
2	6 (15)
2a	1 (2)
2b	4 (10)
2 (kein bestätigter Subtyp)	1 (2)
3	2 (5)
3a	2 (5)
4	1 (2)
4a	1 (2)
Zirrhose, n (%)	
ja	0 (0)
nein	10 (24)
nicht bestimmt	31 (76)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [I.E./ml], n (%)	
< 800 000	21 (51)
≥ 800 000	20 (49)
Vorbehandlungsstatus, n (%)	
therapienaiv	41 (100)
therapieerfahren	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	7 (17,1) <sup>a</sup>
Studienabbruch, n (%)	6 (14,6)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: Sofosbuvir/Velpatasvir (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Sofosbuvir/Velpatasvir
<b>Charakteristikum</b>	
<b>Kategorie</b>	
a. eigene Berechnung	
HCV: Hepatitis-C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; m: männlich; 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; w: weiblich	

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: Sofosbuvir/Velpatasvir

Studie	Sofosbuvir/Velpatasvir			
	HCV-GT 1/4/5/6 <sup>a</sup>		HCV-GT 2/3 <sup>a</sup>	
	(Fragestellung 1)		(Fragestellung 2)	
Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Endpunkt				
<b>G342-1143 (Kohorte 3)</b>				
<b>Mortalität</b>				
Gesamtmortalität <sup>b</sup>		0 (0)		0 (0)
<b>Morbidität</b>				
SVR <sub>12</sub> <sup>c, d</sup>	33	29 (87,9)	8	5 (62,5)
SVR <sub>24</sub> <sup>c, e</sup>	33	29 (87,9)	8	5 (62,5)
<b>Nebenwirkungen<sup>f</sup></b>				
UEs (ergänzend dargestellt)	41		32 (78,0)	
SUEs	41		0 (0)	
schwere UEs <sup>g</sup>	41		0 (0)	
Abbruch wegen UEs	41		1 (2,4)	
<p>a. Für die Kohorte 3 war der Einschluss von Kindern mit chronischer HCV-Infektion aller 6 Genotypen geplant. Letztlich wurden in diese Kohorte jedoch ausschließlich Kinder mit HCV-Genotyp 1 bis 4 eingeschlossen.</p> <p>b. über UEs erfasst</p> <p>c. ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom</p> <p>d. Bei fehlenden Werten zu FU-Woche 12 wurde der fehlende Wert imputiert. Nach Angaben des pU erfolgte dies bei 7 Kindern der Kohorte 3. Ein fehlender Wert zu FU-Woche 12 wurde als Responder imputiert, wenn die Messung davor sowie danach als Ansprechen gewertet wurde. Ansonsten wurde ein fehlender Wert als Non-Responder imputiert. Mindestens 6 der 7 Kinder, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben und nicht an Nachuntersuchungen teilgenommen haben, wurden als Non-Responder imputiert.</p> <p>e. Bei fehlenden Werten zu FU-Woche 24 wurde der fehlende Wert gemäß dem SVR<sub>12</sub>-Status imputiert. Angaben zur Anzahl imputierter Werte liegen nicht vor.</p> <p>f. Ergebnisse für alle Kinder der Kohorte 3; es liegen keine Angaben aufgeteilt nach Fragestellungen vor.</p> <p>g. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FU: Follow-up; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR<sub>12</sub>: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR<sub>24</sub>: anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Tabelle 11: Ergebnisse (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studie: Sofosbuvir/Velpatasvir (Kohorte 3 gesamt)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir		
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 <sup>b</sup> MW (SD)
<b>G342-1143 (Kohorte 3)</b>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>c</sup></b>			
PedsQL (Gesamtscore) <sup>d</sup>	35	86,5 (12,43)	1,9 (14,26)
<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. Der Fragebogen wurde 24 Wochen nach der Behandlung, die 12 Wochen betrug, ausgefüllt.</p> <p>c. Ergebnisse für alle Kinder der Kohorte 3; es liegen keine Angaben aufgeteilt nach Fragestellungen vor.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Laut Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers basieren diese Werte auf dem Fragebogen für Eltern.</p>			
FU: Follow-up; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

## 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](http://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

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?