



IQWiG-Berichte – Nr. 987

Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-63
Version: 1.0
Stand: 29.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.07.2020

Interne Auftragsnummer

A20-63

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich, Kliniken Hirslanden Bern, Salem-Spital, Klinik Beau-Site, Klinik Permanence

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Ledipasvir, Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronische, Kind, Nutzenbewertung, NCT02249182

Keywords: Ledipasvir, Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronic, Child, Benefit Assessment, NCT02249182

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Ergebnisse	24
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	29
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	30
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	30
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	30
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	30
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	30
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	35
3.2.1 Behandlungsdauer	36
3.2.2 Verbrauch	36
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	37
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	37
3.2.6 Versorgungsanteile	38

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	39
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	39
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	40
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41
5	Literatur	44
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		48
Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von LDV/SOF	3
Tabelle 3: Vorliegende Daten für die Nutzenbewertung von LDV/SOF bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC	4
Tabelle 4: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC	7
Tabelle 5: Fragestellung der Nutzenbewertung von LDV/SOF	8
Tabelle 6: Studienpool – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	10
Tabelle 7: Vorliegende Daten für die Nutzenbewertung von LDV/SOF bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC	11
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	12
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	14
Tabelle 10: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	19
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	20
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	25
Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	27
Tabelle 15: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC	29
Tabelle 16: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC	39
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	40
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	41
Tabelle 19: Häufige UEs – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	49
Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF	50

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)	31
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHC	chronische Hepatitis C
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDV	Ledipasvir
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PedsQL 4.0 SF15	Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15
peg-IFN	pegyliertes Interferon
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR12	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende
SVR24	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 24 Wochen nach Therapieende
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ledipasvir/Sofosbuvir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.07.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.07.2020 übermittelt.

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von LDV/SOF.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von LDV/SOF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC ^b	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von LDV/SOF für die verschiedenen CHC-Genotypen in Abhängigkeit vom Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus [2,3] CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir		

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

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

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulation

Für die Nutzenbewertung werden die Studien G337-1116 (im Folgenden als Studie 1116 benannt), Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 herangezogen, in denen die Gabe von LDV/SOF bei vorbehandelten und therapie-naïven Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit CHC untersucht wird. Mit der Studie El-Shabrawi 2018 wurde eine zusätzliche Studie im Anwendungsgebiet identifiziert, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Die Studien 1116 und El-Shabrawi 2018 sind 1-armige Studien zu LDV/SOF ohne Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie Kamal 2020 ist zwar eine RCT, allerdings stehen aus dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls ausschließlich Daten aus 1 Studienarm zur Verfügung. In der vorliegenden Bewertung wird die Studie Kamal 2020 daher als 1-armige Studie bezeichnet.

Eine Übersicht über die zur Nutzenbewertung vorliegenden Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorliegende Daten für die Nutzenbewertung von LDV/SOF bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC

CHC Genotyp ^a	Vorliegende Daten zu LDV/SOF
Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose, therapienaiv oder vorbehandelt	1-armige Studie 1116 (N = 121)
Genotyp 3 ohne Zirrhose, vorbehandelt	1-armige Studie 1116 (N = 2)
Genotyp 4 mit oder ohne Zirrhose, therapienaiv	1-armige Studie 1116 (N = 3)
Genotyp 4 ohne Zirrhose therapienaiv oder vorbehandelt	1-armige Studie Kamal 2020 (N = 11) 1-armige Studie El-Shabrawi 2018 (N = 20)
Genotyp 5	keine Daten
Genotyp 6	keine Daten
a. Dargestellt sind die CHC-Genotypen entsprechend der Zulassung von LDV/SOF. CHC: chronische Hepatitis C; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SOF: Sofosbuvir	

Beschreibung der Studie 1116

Die Studie 1116 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF bei vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC.

Die Studie umfasste verschiedene Alterskohorten. Die für die vorliegende Bewertung relevante Kohorte der 3- bis < 6-Jährigen umfasste 34 Kinder und die der 6- bis < 12-Jährigen 92 Kinder. Kinder mit einer Humanes-Immundefizienzvirus(HIV)-, Hepatitis-A-Virus(HAV)- und Hepatitis-B-Virus(HBV)-Koinfektion sowie einer dekompensierten Lebererkrankung wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Der Einschluss von Kindern mit CHC der Genotypen 1, 4, 5 oder 6 war geplant, in Studienzentren des Vereinigten Königreichs zusätzlich auch des Genotyps 3. Es wurden jedoch ausschließlich Kinder mit CHC Genotyp 1, 3 und 4 eingeschlossen.

Da nur 2 Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 3 in die Studie 1116 eingeschlossen wurden und keine Daten zu diesem Genotyp aus weiteren Studien vorliegen, werden auf Basis

dieser Daten der Studie 1116 keine Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF für Kinder mit CHC Genotyp 3 getroffen.

Abhängig vom Genotyp, der Vorbehandlung und dem Zirrhosestatus wurden unterschiedliche Therapieregime von 12 bzw. 24 Wochen in der Studie 1116 durchgeführt. Die Behandlung der Kinder mit Genotyp 1 bzw. 4 wich in der Studie 1116 teilweise von den Anforderungen der Zulassung von LDV/SOF ab. Diese Abweichungen stellen aber in der vorliegenden Datenkonstellation die Berücksichtigung der Ergebnisse zu eingeschlossenen Endpunkten nicht infrage.

Beschreibung der Studie Kamal 2020

Die Studie Kamal 2020 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren mit CHC. Eingeschlossen wurden therapienaive Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer HBV-Infektion wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Behandlung mit LDV/SOF wich in der Studie Kamal 2020 teilweise von den Anforderungen der Zulassung von LDV/SOF ab. Diese Abweichungen stellen aber in der vorliegenden Datenkonstellation die Berücksichtigung der Ergebnisse zu eingeschlossenen Endpunkten nicht infrage.

Beschreibung der Studie El-Shabrawi 2018

Die Studie El-Shabrawi 2018 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF mit Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit CHC. Eingeschlossen wurden Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose, die entweder therapienaiv (N = 17) oder vorbehandelt (N = 3) waren. Patientinnen und Patienten mit einer HIV-Infektion wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Behandlung erfolgte gemäß den Anforderungen der Zulassung von LDV/SOF.

Verzerrungspotenzial

Da für die vorliegende Bewertung 1-armige Studien ohne vergleichende Bewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen Studien, sowie für alle eingeschlossenen Endpunkte verzichtet.

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

Bewertung der Studienergebnisse

Genotyp 1 oder 4

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Kindern liegen Ergebnisse aus den 1-armigen Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

In den Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 haben nahezu alle Patientinnen und Patienten das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) 12 Wochen (SVR12) bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) erreicht. Unter beobachtendem Abwarten ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für das SVR somit ein Vorteil von LDV/SOF ableitbar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie 1116 erhoben mit dem Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15 (PedsQL 4.0 SF15) zeigt sich für den Gesamtscore zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung um 2,0 (Standardabweichung: 15,7) Punkte. In den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von LDV/SOF legt der pU ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden in der Studie 1116 keine Todesfälle, nur 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE; 0,8 %) und 1 Abbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (UE; 0,8 %) beobachtet. In den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 traten keine Todesfälle, SUEs oder Abbrüche wegen UEs auf.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei ≥ 95 %, keine Todesfälle und Auftreten von SUEs bzw. Abbrüchen wegen UEs bei $\leq 0,8$ % der Patientenpopulation in den Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018) eine Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF möglich. Die Ergebnisse können hinsichtlich des SVR unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Auch stellt das in den Studien unter LDV/SOF beobachtete Schadenspotenzial den Vorteil dieser Wirkstoffkombination bei der SVR-Rate nicht infrage.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF bei Kindern mit CHC Genotyp 1 oder 4.

Genotyp 3, 5 oder 6

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern mit CHC der Genotypen 3 bzw. 5 oder 6 legt der pU keine (Genotyp 5 oder 6) bzw. keine geeigneten Daten (Genotyp 3) vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten und weil das SVR lediglich als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom berücksichtigt wurde, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation für Kinder mit CHC Genotyp 1 oder 4 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Kinder mit Genotyp 1 ohne Zirrhose, bzw. auf Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose wurden in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

Für Kinder mit CHC Genotyp 3, 5 oder 6 gibt es jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von LDV/SOF.

Tabelle 4: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC ▪ Genotyp 1 ^b , 4 ^c ▪ Genotyp 3, 5, 6	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie 1116 wurden ausschließlich Kinder mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose und nur 2 Kinder mit kompensierter Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für Kinder ohne Zirrhose und ohne HIV-, HAV- oder HBV-Infektion getroffen werden. c. In die Studie 1116 waren 3 Kinder mit Genotyp 4 mit unbekanntem Zirrhosestatus sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. In die Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 wurden ausschließlich Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose sowie ohne HBV-Infektion (Kamal 2020) bzw. ohne HIV-Infektion (El-Shabrawi 2018) eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für Kinder ohne Zirrhose und ohne HIV-, HAV- oder HBV-Infektion getroffen werden. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 5 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von LDV/SOF.

Tabelle 5: Fragestellung der Nutzenbewertung von LDV/SOF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC ^b	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von LDV/SOF für die verschiedenen CHC-Genotypen in Abhängigkeit vom Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus [2,3] CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir		

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

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu LDV/SOF (letzte Suche am 07.08.2020)
- Suche in Studienregistern zu LDV/SOF (letzte Suche am 07.08.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von LDV/SOF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Der pU hat eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen zu LDV/SOF durchgeführt. Eine Informationsbeschaffung nach Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie führte der pU nicht durch. Über die Suche nach Studien zu LDV/SOF identifiziert der pU die 1-armige Studie G337-1116 (im Folgenden als Studie 1116 benannt), die bereits in der Nutzenbewertung von LDV/SOF bei Jugendlichen mit CHC bewertet wurde [4]. Außerdem identifiziert der pU die Studie Kamal 2020. Hierbei handelt es sich zwar um eine RCT. Diese Studie stellt allerdings keinen Vergleich von LDV/SOF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, sondern besteht aus 2 Studienarmen mit einer 8-wöchigen versus 12-wöchigen Behandlungsdauer von LDV/SOF. Von diesen zieht der pU den Studienarm mit 12-wöchiger Behandlungsdauer für die Nutzenbewertung heran.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde mit der Studie El-Shabrawi 2018 eine zusätzliche Studie im Anwendungsgebiet identifiziert, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Der pU identifiziert die Studie El-Shabrawi 2018 zwar auch, allerdings berücksichtigt er die Studie in seiner Nutzenbewertung nicht. Er begründet dies damit, dass es sich um einen falschen Studientyp handle. Diese Begründung ist nicht sachgerecht, da es sich hierbei, wie bei der vom pU herangezogenen Studie 1116, um Daten zu LDV/SOF aus einer 1-armigen Studie handelt.

Der vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegte Studienpool ist unvollständig. Aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation (siehe Abschnitt 2.4.2) wird die Studie El-Shabrawi 2018 in die Nutzenbewertung, zusätzlich zu den vom pU vorgelegten Studien 1116 und Kamal 2020, eingeschlossen.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von LDV/SOF bei Kindern mit CHC werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 6: Studienpool – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
G337-1116 (1116 ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [5-8]	ja [4,9-11]
Kamal 2020	nein	nein	ja	nein	nein	ja [12]
El-Shabrawi 2018	nein	nein	ja	nein	nein	ja [13]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. LDV: Ledipasvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir						

Bei den Studien 1116 und El-Shabrawi 2018 handelt es sich jeweils um 1-armige Studien zu LDV/SOF ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie Kamal 2020 ist zwar, wie oben bereits beschrieben, eine RCT. Allerdings stehen aus dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls ausschließlich Daten aus 1 Studienarm zur Verfügung. In der vorliegenden Bewertung wird die Studie Kamal 2020 daher als 1-armige Studie bezeichnet.

Aufgrund der besonderen Datenkonstellation können auf Basis dieser 3 Studien dennoch Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF bei Kindern mit CHC getroffen werden. Die Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 werden daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Begründung dafür wird in Abschnitt 2.4.2 erläutert.

Eine Übersicht über die zur Nutzenbewertung vorliegenden Daten zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Vorliegende Daten für die Nutzenbewertung von LDV/SOF bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC

CHC Genotyp^a	Vorliegende Daten zu LDV/SOF
Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose, therapienaiv oder vorbehandelt	1-armige Studie 1116 (N = 121)
Genotyp 3 ohne Zirrhose, vorbehandelt	1-armige Studie 1116 (N = 2)
Genotyp 4 mit oder ohne Zirrhose, therapienaiv	1-armige Studie 1116 (N = 3)
Genotyp 4 ohne Zirrhose therapienaiv oder vorbehandelt	1-armige Studie Kamal 2020 (N = 11) 1-armige Studie El-Shabrawi 2018 (N = 20)
Genotyp 5	keine Daten
Genotyp 6	keine Daten
a. Dargestellt sind die CHC-Genotypen entsprechend der Zulassung von LDV/SOF. CHC: chronische Hepatitis C; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SOF: Sofosbuvir	

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
1116	1-armig	therapienaive und vorbehandelte Kinder und Jugendliche (3–< 18 Jahre) mit CHC Genotyp 1, 3, 4, 5 oder 6, mit und ohne Zirrhose ^b	▪ Genotyp 1, 4, 5 oder 6^b: LDV/SOF für 12 (N = 223) oder 24 Wochen (N = 1) ▪ Genotyp 3^b: LDV/SOF + RBV für 24 Wochen (N = 2) Kohorten: ▪ Kohorte 1^c: Jugendliche 12–< 18 Jahre (n = 100) ▪ Kohorte 2 (Kinder 6–< 12 Jahre) und Kohorte 3 (Kinder 3–< 6 Jahre) (N = 126): ▫ Genotyp 1 (n = 121) ▫ Genotyp 3 (n = 2) ▫ Genotyp 4 (n = 3)	▪ Screening: ≤ 4 Wochen ▪ PK-Einführungsphase: 10 Tage^d ▪ Behandlung: 12 oder 24 Wochen^e ▪ Nachbeobachtung: 24 Wochen	33 Zentren in Australien, Neuseeland, USA, Vereinigtes Königreich 11/2014–06/2018	primär: SVR12, Abbruch wegen UEs sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Kamal 2020	randomisiert, offen	therapienaive Kinder (3–6 Jahre) mit CHC Genotyp 4	▪ LDV/SOF für 8 Wochen (N = 11)^f ▪ LDV/SOF für 12 Wochen (N = 11)	▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 12 Wochen	4 Zentren in Ägypten Zeitraum: k. A.	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 12 sekundär: SVR12, UEs

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
El-Shabrawi 2018	1-armig	therapienaive und vorbehandelte Kinder (6–12 Jahre) mit CHC Genotyp 4	LDV/SOF für 12 Wochen (N = 20)	▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 12 Wochen	3 Zentren in Ägypten 06/2017–12/2017	primär: k. A. sekundär: SVR12, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Gemäß dem Studienprotokoll und dessen Amendments war für die Kohorten 2 und 3 der Einschluss von Kindern mit CHC mit den Genotypen 1, 3 (nur im Vereinigten Königreich), 4, 5 oder 6 vorgesehen. Eingeschlossen wurden jedoch ausschließlich Kinder mit Genotyp 1, 3 und 4. c. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt. d. Die PK-Einführungsphase umfasste nur einen Teil der Studienpopulation (geplant für mindestens 10 Patientinnen und Patienten jeder Alterskohorte [therapienaiv, ohne Zirrhose]). e. Kinder, die bereits an der PK-Einführungsphase teilgenommen hatten, wurden nur so lange weiterbehandelt, bis die vorgesehene Behandlungsdauer erreicht war. f. Behandlungsdauer gemäß Zulassung zu kurz für Kinder mit CHC Genotyp 4, der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht mehr dargestellt. CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: keine Angabe; LDV: Ledipasvir; n: Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
1116	Kohorte 2: Kinder 6–< 12 Jahre: 1-mal/Tag, oral: 2 x LDV 22,5 mg / SOF 100 mg^a Tabletten Kohorte 3: Kinder 3–< 6 Jahre: - Kinder ≥ 17 kg: 1-mal/Tag, oral: 4 x LDV 11,25 mg / SOF 50 mg Granulat - Kinder < 17 kg: 1-mal/Tag, oral: 3 x LDV 11,25 mg / SOF 50 mg Granulat <u>Genotyp 1^b:</u> - für 12 Wochen: - therapienaive Kinder mit oder ohne Zirrhose - vorbehandelte Kinder ohne Zirrhose - für 24 Wochen: - vorbehandelte Kinder mit Zirrhose <u>Genotyp 3 (nur im Vereinigten Königreich)^b:</u> - für 24 Wochen + RBV: - vorbehandelte Kinder mit oder ohne Zirrhose RBV 2-mal/Tag, oral, gewichtsabhängig gemäß Zulassung <u>Genotyp 4^b:</u> - für 12 Wochen: - therapienaive Kinder mit oder ohne Zirrhose - vorbehandelte Kinder mit (ausgenommen im Vereinigten Königreich) oder ohne Zirrhose - für 24 Wochen (ausschließlich im Vereinigten Königreich): - vorbehandelte Kinder mit Zirrhose	Vorbehandlung Erlaubt: - IFN mit oder ohne RBV, abgeschlossen ≥ 8 Wochen vor Studienbeginn Nicht erlaubt: - regelmäßige Einnahme antiinflammatorischer Medikamente - systemische Kortikosteroide für ≥ 2 Wochen Begleitbehandlung Erlaubt: - pulmonale oder nasale Kortikosteroide Nicht erlaubt: 60 Tage vor Studienbeginn bis Therapieende - kardiale Medikation (Amiodaron) 28 Tage vor Studienbeginn bis Therapieende - Hämatopoese-stimulierende Wirkstoffe - systemische immunsuppressive Wirkstoffe einschließlich Kortikosteroide (Prednison Äquivalent von > 10 mg/Tag für > 2 Wochen), Azathioprin oder monoklonale Antikörper (z. B. Infliximab) 21 Tage vor Studienbeginn bis Therapieende - HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Rosuvastatin) - pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe (Johanniskraut, Echinacea, Mariendistel, chinesische Kräuter) - Antimykotika (Rifampin, Rifabutin, Rifapentin) - Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
Kamal 2020	Kinder 3–6 Jahre, gewichtsabhängig: ▪ < 35 kg: LDV 45 mg / SOF 200 mg 1-mal/Tag, oral, für 12 Wochen	k. A.
El-Shabrawi 2018	Kinder 6–12 Jahre: ▪ LDV 45 mg / SOF 200 mg 1-mal/Tag, oral, für 12 Wochen	Erlaubte Vorbehandlung ▪ peg-IFN / RBV Begleitbehandlung k. A.
a. Gemäß Zulassung soll LDV/SOF bei einem Körpergewicht ≥ 35 kg mit einer täglichen Dosis von 90 mg LDV/400 mg SOF verabreicht werden [2]. b. Der Einschluss von Kinder mit Genotyp 1, 3, 4, 5 und 6 war in der Studie vorgesehen. Eingeschlossen wurden jedoch ausschließlich Kinder mit Genotyp 1, 3 und 4. Die Angaben zur Intervention sind daher auf diese Patientinnen und Patienten begrenzt. CHC: chronische Hepatitis C; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; LDV: Ledipasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir		

Studie 1116

Die Studie 1116 ist eine abgeschlossene, 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF bei vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC.

Die Studie umfasste verschiedene Alterskohorten. Die für die vorliegende Bewertung relevante Kohorte der 3- bis < 6-Jährigen umfasste 34 Kinder und die der 6- bis < 12-Jährigen 92 Kinder. Kinder mit einer Humanes-Immundefizienzvirus(HIV)-, Hepatitis-A-Virus(HAV)- und Hepatitis-B-Virus(HBV)-Koinfektion sowie einer dekompenzierten Lebererkrankung wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Der Einschluss von Kindern mit CHC der Genotypen 1, 4, 5 oder 6 war geplant, in Studienzentren des Vereinigten Königreichs zusätzlich auch des Genotyps 3. Es wurden jedoch ausschließlich Kinder mit CHC Genotyp 1 (N = 121 [96 %]), Genotyp 3 (N = 2 [1,6 %]) und Genotyp 4 (N = 3 [2,4 %]) eingeschlossen. Abhängig vom Genotyp, der Vorbehandlung und dem Zirrhosestatus wurden unterschiedliche Therapieregime von 12 bzw. 24 Wochen in der Studie 1116 durchgeführt.

Ein Teil der Kinder jeder Alterskohorte nahm zu Beginn der Studie an einer 10-tägigen Pharmakokinetik-Einführungsphase teil, um die Eignung der Dosierung von LDV/SOF für die jeweilige Alterskohorte zu bestätigen. Die Kinder mussten hierfür therapie-naiv sein und durften keine Zirrhose aufweisen. Im Anschluss führten die Kinder die Therapie in der Behandlungsphase ohne Unterbrechung weiter bis sie die vorgesehene Gesamtbehandlungsdauer von 12 Wochen bzw. 24 Wochen erreicht hatten. Nach Auswertung der Daten aus der Einführungsphase wurden weitere Kinder auch direkt in die 12- bzw. 24-wöchige Behandlungsphase aufgenommen.

Die Behandlung der Kinder mit Genotyp 1 oder 4 entsprach weitgehend den Anforderungen der Zulassung von LDV/SOF [2,3]. LDV/SOF ist als Filmtablette oder als Granulat zugelassen. In der Studie 1116 wurde LDV/SOF in beiden Darreichungsformen eingesetzt. Das Granulat ist in Deutschland nicht verfügbar. LDV/SOF wurde in der Studie 1116 für Kinder mit einem Körpergewicht < 17 kg zu 33,75 mg LDV / 150 mg SOF täglich verabreicht. Kinder mit einem Körpergewicht $\geq$ 17 kg erhielten 45 mg LDV / 200 mg SOF täglich. Gemäß Zulassung sollen Kinder mit einem Körpergewicht $\geq$ 35 kg allerdings eine tägliche Dosis von 90 mg LDV / 400 mg SOF erhalten. Kinder in der Kohorte der 3- bis < 6-Jährigen wurden demnach gemäß Zulassung behandelt. Das Körpergewicht in dieser Kohorte betrug zwischen 11 kg und 34 kg. Für die Kohorte der 6- bis < 12-Jährigen ist unklar, wie viele Kinder gemäß Zulassung behandelt wurden, da unklar ist wie hoch der Anteil der Kinder mit einem Körpergewicht $\geq$ 35 kg war. Im Median betrug das Körpergewicht der Kinder dieser Kohorte 30 kg (Spannweite 17 kg bis 76 kg).

In der vorliegenden Datenkonstellation (siehe Abschnitt 2.4.2) wird davon ausgegangen, dass die teilweise Unterdosierung in der Studie 1116 für die Endpunkte der Morbidität nicht zur

Unterschätzung des Ergebnisses führt. Für Endpunkte der Nebenwirkungen ist dies auf Basis der vom pU in Modul 4 A aufbereiteten Daten nicht per se ersichtlich. Allerdings wurde die Studie 1116 bereits in der Dossierbewertung zum Auftrag A17-41 (Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit CHC Genotyp 1) bewertet. Die in die Studie eingeschlossenen Jugendlichen erhielten LDV/SOF in einer Dosis von 1-mal 90 mg / 400 mg täglich (gemäß Zulassung). Bei dieser Dosierung sind keine Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) oder Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) aufgetreten. Da keines dieser Ereignisse bei Jugendlichen aufgetreten ist, wird für 6- bis < 12-jährige Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg für die vorliegende Bewertung nicht von einer Unterschätzung des Schadens in der Studie 1116 ausgegangen. Daher werden die Daten der 6- bis < 12-Jährigen aus der Studie 1116 trotz der teilweisen Unterdosierung von LDV/SOF übereinstimmend mit dem pU für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Die primären Endpunkte der Studie sind das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12) und Abbruch wegen UEs. Sekundäre Endpunkte sind das SVR24, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Die Studie wurde im Juni 2018 abgeschlossen.

Studie Kamal 2020

Die Studie Kamal 2020 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren mit CHC. Eingeschlossen wurden therapienaive Kinder mit Genotyp 4 (N = 11). Patientinnen und Patienten mit einer HBV-Infektion wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Behandlung mit LDV/SOF erfolgte weitgehend entsprechend der Zulassung [2,3]. Alle Kinder erhielten eine Dosierung von 45 mg LDV / 200 mg SOF. Gemäß der Zulassung von LDV/SOF soll Kindern < 17 kg eine tägliche Dosis von 33,75 mg LDV / 150 mg SOF verabreicht werden. Die in die Studie Kamal 2020 eingeschlossenen Kinder wiesen ein Körpergewicht zwischen 14,5 kg und 23,4 kg auf. Somit war LDV/SOF bei einigen der in die Studie eingeschlossenen Kinder überdosiert, wobei unklar bleibt, bei wie vielen Kindern das der Fall war. Aufgrund der besonderen Datenkonstellation in der vorliegenden Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 2.4.2) wird, davon ausgegangen, dass die Überdosierung keinen relevanten Einfluss auf Studienergebnisse der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte hat. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse aus der Studie Kamal 2020, übereinstimmend mit dem pU, für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen zu Woche 12. Sekundäre Endpunkte sind das SVR12 und UEs. Zum Zeitraum der Studiendurchführung finden sich keine Angaben.

Studie El-Shabrawi 2018

Die Studie El-Shabrawi 2018 ist eine abgeschlossene, 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF mit Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit CHC. Eingeschlossen wurden Kinder

mit Genotyp 4, die entweder therapienaiv (N = 17) oder vorbehandelt (N = 3) waren. Patientinnen und Patienten mit einer HIV-Infektion wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten 45 mg LDV / 200 mg SOF über einen Zeitraum von 12 Wochen 1-mal täglich als Fixkombination. Die Behandlung erfolgte gemäß den Anforderungen der Zulassung von LDV/SOF [2,3].

Zum primären Endpunkt der Studie finden sich keine Angaben. Relevante Endpunkte sind das SVR12 und UEs. Die Studie wurde im Dezember 2017 abgeschlossen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung und Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 10: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
1116	
Mortalität	
Gesamtmortalität	24 Wochen nach Therapieende ^a
Morbidität	
SVR12	12 Wochen nach Therapieende
SVR24	24 Wochen nach Therapieende
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL 4.0 SF15	24 Wochen nach Therapieende
Nebenwirkungen	
UEs	30 Tage nach Therapieende
SUEs	24 Wochen nach Therapieende
Kamal et al. 2020	
Mortalität	
Gesamtmortalität	k. A.
Morbidität	
SVR12	12 Wochen nach Therapieende
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	12 Wochen nach Therapieende
El-Shabrawi et al. 2018	
Mortalität	
Gesamtmortalität	12 Wochen nach Therapieende ^a
Morbidität	
SVR12	12 Wochen nach Therapieende
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	12 Wochen nach Therapieende
a. Todesfälle wurden im Rahmen von SUEs erfasst. k. A.: keine Angabe; LDV: Ledipasvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; SOF: Sofosbuvir; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 11 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF

Charakteristikum Kategorie	Studie		
	1116	Kamal 2020	El-Shabrawi 2018
	LDV/SOF ^a N = 126	LDV/SOF N = 11	LDV/SOF N = 20
Alter [Jahre], MW (SD)	8 (3) ^b	5 (1)	9 (2) ^b
Geschlecht [w / m], %	49 / 51	18 ^b / 82	45 ^b / 55 ^b
Abstammung, n (%)			
weiß	100 (79,4)	k. A.	k. A.
schwarz oder afroamerikanisch	8 (6,3)	k. A.	k. A.
asiatisch	7 (5,6)	k. A.	k. A.
andere	11 (8,7 ^b)	k. A.	k. A.
HCV-(Sub-)Genotyp, n (%)			
1	121 (96,0)	0 (0)	0 (0)
1 ^c	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)
1a	105 (83,8)	0 (0)	0 (0)
1b	15 (11,9)	0 (0)	0 (0)
3	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)
4	3 (2,4)	11 (100)	20 (100)
5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6	0 (0)	0 (0)	0 (0)
kompensierte Zirrhose, n %			
ja	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)
nein	49 (38,9)	11 (100)	20 (100)
unbekannt	75 (59,5)	0 (0)	0 (0)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [I.E./ml], n (%)			
< 800 000	53 (42,1)	k. A.	13 (65) ^b
≥ 800 000	73 (57,9)	k. A.	7 (35) ^b
Vorbehandlungsstatus, n (%)			
therapienaiv	106 (84,1)	11 (100)	17 (85) ^b
vorbehandelt	20 (15,9)	0 (0)	3 (15) ^b
kein Ansprechen	16 (12,7)	n. z.	k. A.
Rückfall	3 (2,4)	n. z.	k. A.
IFN-Unverträglichkeit	1 (0,8)	n. z.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	1 (0,8 ^b)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5 ^b)
a. 2 Kinder mit CHC Genotyp 3 erhielten LDV/SOF + RBV.			
b. eigene Berechnung			
c. kein bestimmter Subgenotyp			
CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis-C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; IFN: Interferon; k. A.: keine Angabe; LDV: Ledipasvir; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich			

Studie 1116

Die in die Studie 1116 eingeschlossenen Kinder waren im Mittel 8 Jahre alt. Die meisten waren therapienaiv. Etwa die Hälfte der Kinder war weiblich. Die eingeschlossenen Kinder waren weit überwiegend mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) Genotyp 1 infiziert. Für die CHC Genotypen 3 und 4 wurden in die Studie 1116 jeweils nur sehr wenige Kinder eingeschlossen. Da nur 2 Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 3 in die Studie 1116 eingeschlossen wurden und keine Daten zu diesem Genotyp aus den anderen beiden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien vorliegen, werden auf Basis dieser Daten aus der Studie 1116 abweichend vom pU keine Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF für Kinder mit CHC Genotyp 3 getroffen. Für diese Patientengruppe liegen keine geeigneten Daten für die Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF vor. Für Kinder mit CHC Genotyp 4 liegen auch Daten aus den beiden Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 vor (siehe unten). Unter den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten 2 eine bestätigte Diagnose einer kompensierten Zirrhose, jedoch war bei etwa 60 % der Zirrhosestatus unbekannt.

Studie Kamal 2020

Die in die Studie Kamal 2020 eingeschlossenen Kinder waren im Mittel 5 Jahre alt und therapienaiv. Die meisten waren männlich. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten den HCV Genotyp 4. Keines der Kinder hatte eine Zirrhose.

Studie El-Shabrawi 2018

Die Kinder in der Studie El-Shabrawi 2018 waren im Mittel 9 Jahre alt, zum überwiegenden Teil therapienaiv und etwa die Hälfte war weiblich. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten den HCV Genotyp 4. Keines der Kinder hatte eine Zirrhose.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass in der Studie 1116 der Anteil der weiblichen und männlichen Kinder fast identisch war und mit der beim RKI über die letzten Jahre hinweg gemeldeten Verteilung über die Geschlechter vergleichbar sei. Zur Studie Kamal 2020 gibt der pU an, dass der Anteil der weiblichen Kinder mit 82 % höher als der der männlichen war (18 %). Er gibt an, dass es im Hinblick auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Anzahl der gemeldeten Neuinfektionen laut Robert Koch-Institut (RKI) [14] keine über die Jahre hinweg konstanten Unterschiede gab. Vielmehr seien wechselnd mehr weibliche oder mehr männliche Kinder betroffen.

Die meisten Patientinnen und Patienten in der Studie 1116 (97,6 %) wurden nach Angaben des pU über eine vertikale Infektionsübertragung infiziert. Auch in der Studie Kamal 2020 war laut Angabe des pU die vertikale Infektion der Hauptübertragungsweg. Dieser Transmissionsweg steht aus Sicht des pU im Einklang mit den in Deutschland relevanten Übertragungswegen, da gemäß der für Deutschland relevanten Leitlinie [15] der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern die vertikale Transmission sei.

Entsprechend den Bevölkerungsanteilen in Deutschland sei der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie 1116 (79,4 %) weißer Abstammung. Zur Studie Kamal 2020 macht der pU diesbezüglich keine Angaben.

Zusammenfassend schließt der pU, dass von einer Übertragbarkeit der Studiendaten von Studie 1116 und Kamal 2020 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei. Die Studie El-Shabrawi 2018 schließt der pU nicht ein und macht dementsprechend keine Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie El-Shabrawi 2018 auf den deutschen Versorgungskontext.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenindividuellen Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15 (PedsQL 4.0 SF15)
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	SVR12	SVR24	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL 4.0 SF15)	SUEs	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs
1116	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a
Kamal 2020	ja	ja	nein	nein ^b	ja ^c	ja	nein ^a
El-Shabrawi 2018	ja	ja	nein	nein ^b	ja ^d	ja ^e	nein ^a
a. Aufgrund der Datenlage ist eine Auswahl von spezifischen UEs nicht möglich. b. Endpunkt nicht erhoben c. Laut Studienpublikation waren SUEs definiert als hepatische Dekompensation, Gelbsucht, Aszites, Ödem einer unteren Gliedmaße, hepatische Enzephalopathie, schwere Fatigue oder Verlust des Bewusstseins, schwere Diarrhöe oder Erbrechen, Bluten aus einer der Körperöffnungen, Entwicklung einer extrahepatischen Malignität, sowie eine Reihe von, überwiegend hämatologischen, Laborparametern. d. Laut Studienpublikation waren SUEs definiert als Ereignisse (laborchemische oder klinische), die mit dem Fortsetzen der Behandlung interferierten, Tod eingeschlossen. e. Aus der Studienpublikation geht keine Operationalisierung für Abbrüche wegen UEs hervor. Insgesamt ist die Behandlung aber laut Angabe in der Studienpublikation von allen Patientinnen und Patienten ohne jeglichen Abbruch der Therapie toleriert worden. LDV: Ledipasvir; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis							

Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird das SVR für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose nicht als direkt patientenrelevanter Endpunkt, sondern als ein ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom bewertet. Zur ausführlichen Begründung der Validität des Surrogats siehe die Nutzenbewertung zu Boceprevir [16]. Da diese Einschätzung auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht, ist sie mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Zu UEs, die in den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 auftraten, liegen in den Studienpublikationen jeweils unzureichende Informationen vor. Allerdings stellen sie aufgrund der vorliegenden besonderen Datenkonstellation, die Bewertung des Zusatznutzens nicht in Gänze infrage.

In beiden Studien sollten jeweils alle UEs erfasst werden, allerdings liegt den Angaben zu den UEs keine standardisierte Codierung, wie zum Beispiel nach Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) zugrunde.

SUEs waren in den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 jeweils studienspezifisch definiert (siehe Tabelle 12). Daher entspricht die Operationalisierung z. B. der SUEs in beiden Studien nicht dem Standard nach International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-E2A [17].

Auf Basis der vorliegenden Informationen zu dem Schadenspotenzial von LDV/SOF bei Kindern (vorliegende Bewertung) aber auch Jugendlichen (Dossierbewertung A17-41) aus der Studie 1116 kann das Schadenspotenzial trotz der nicht standardisiert erhobenen und berichteten Nebenwirkungen in dieser besonderen Datenkonstellation (siehe Abschnitt 2.4.2) eingeschätzt werden. Die Angaben zu UEs für die Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 werden, soweit vorliegend, dargestellt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Spezifische UEs in den vorliegenden Studien

Der pU legt eine Auswahl spezifischer UEs zur Studie 1116 vor. Es ist unklar, inwieweit diese eine vollständige Darstellung relevanter spezifischer UEs sicherstellt. Zudem werden Ergebnisse zu spezifischen UEs aufgrund der vorliegenden Datensituation, wegen der fehlenden aussagekräftigen Daten zu spezifischen UEs unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

2.4.2 Ergebnisse

Da für die vorliegende Bewertung 1-armige Studien ohne vergleichende Bewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen Studien, sowie für alle eingeschlossenen Endpunkte verzichtet.

Genotyp 1 oder 4

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse für die Studienpopulation Kinder mit CHC des Genotyps 1 oder 4 aus den Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU und den Studienpublikationen werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen mit den häufigen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie	LDV/SOF	
Endpunkt Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität		
Gesamtmortalität		
1116 (GT 1, 4) ^a	126	0 (0) ^b
Kamal 2020 (GT 4)	11	0 (0)
El-Shabrawi 2018 (GT 4)	20	0 (0)
Morbidität		
SVR12 ^c		
1116 (GT 1, 4) ^a	126	124 (98,4)
Kamal 2020 (GT 4)	11	11 (100)
El-Shabrawi 2018 (GT 4)	20	19 (95,0)
SVR24 ^c		
1116 (GT 1, 4) ^a	126	124 (98,4) ^b
Kamal 2020 (GT 4)		nicht erhoben
El-Shabrawi 2018 (GT 4)		nicht erhoben
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt)		
1116 (GT 1, 4) ^a	126	90 (71,4) ^b
Kamal 2020 (GT 4)	11	k. A. ^d
El-Shabrawi 2018 (GT 4)	20	k. A. ^e
SUEs		
1116 (GT 1, 4) ^a	126	1 (0,8) ^b
Kamal 2020 (GT 4)	11	0 (0) ^f
El-Shabrawi 2018 (GT 4)	20	0 (0) ^f
Abbruch wegen UEs		
1116 (GT 1, 4) ^a	126	1 (0,8) ^b
Kamal 2020 (GT 4)	11	0 (0) ^g
El-Shabrawi 2018 (GT 4)	20	0 (0) ^h

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	LDV/SOF	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
a. In die Studie 1116 wurden weit überwiegend Kinder mit CHC Genotyp 1 eingeschlossen. Es waren nur 2 Kinder mit CHC Genotyp 3 eingeschlossen, sodass für diese Patientengruppe keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen. Die beiden Kinder erhielten LDV/SOF + RBV. b. eigene Berechnung c. ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom d. Aus der Studienpublikation geht folgende Angabe hervor: nicht spezifische Nebenwirkungen wurden bei allen Patientinnen und Patienten beobachtet. Jeweils 1 Patientin oder Patient hatte Husten, Diarrhöe oder Übelkeit. e. Aus der Studienpublikation geht folgende Angabe hervor: Die Behandlung wurde von allen Patientinnen und Patienten ohne jeglichen Abbruch der Therapie, Nebenwirkungen oder Tod toleriert. f. Zur Operationalisierung von SUEs laut Studienpublikation siehe Tabelle 12. g. In der Studienpublikation wird berichtet, dass keine SUEs auftraten, die einen Abbruch der Studienmedikation erfordert hätten. Zudem sei die Therapie von allen Patientinnen und Patienten wie von den Studienärzten empfohlen eingehalten worden und keine Patientin oder Patient war Lost to Follow-up. h. Zur Operationalisierung für Abbrüche wegen UEs laut Studienpublikation siehe Tabelle 12. CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; k. A.: keine Angabe; LDV: Ledipasvir; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	LDV/SOF		
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 MW (SD)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL 4.0 SF15 (Gesamtscore, patientenberichtet) ^b			
1116 (GT 1, 4) ^c	105	76,2 (15,7) ^d	2,0 (15,7) ^{d, e}
Kamal 2020 (GT 4)		nicht erhoben	
El-Shabrawi 2018 (GT 4)		nicht erhoben	
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Laut Angaben zur Studie wurde der Fragebogen bei Kindern im Alter von 3 bis 4 Jahren nur durch die Eltern bzw. den gesetzlichen Vormund ausgefüllt. c. In die Studie 1116 wurden weit überwiegend Kinder mit CHC Genotyp 1 eingeschlossen. Es waren nur 2 Kinder mit CHC Genotyp 3 eingeschlossen, sodass für diese Patientengruppe keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen. Die beiden Kinder erhielten LDV/SOF + RBV. d. eigene Berechnung e. Bei fehlenden Werten zur FU-Woche 24 wird der letzte verfügbare Wert nach Beendigung der Behandlung imputiert. CHC: chronische Hepatitis C; FU: Follow-up; GT: Genotyp; k. A.: keine Angabe; LDV: Ledipasvir; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir			

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Kindern liegen Ergebnisse aus den 1-armigen Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

In der Studie 1116 erreichten 124 von 126 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (98,4 %) unter LDV/SOF das SVR12 bzw. SVR24. Nur 2 der 126 Kinder erreichten das SVR12 (und SVR24) nicht: Eine 8-jährige Patientin erlitt einen Rückfall, d. h. die (HCV)-Ribonukleinsäure(RNA) war zunächst nach Therapieende (Woche 12) nicht nachweisbar, lag zu Follow-up-Woche 4, 12 und 24 aber wieder über der Nachweisgrenze. Eine 3-jährige Patientin brach die Studienmedikation an Tag 5 aufgrund eines UE ab (bevorzugter Begriff [PT]: anormaler Geschmack der Medikation).

In den Studien Kamal 2020 bzw. El-Shabrawi 2018 haben alle Kinder bzw. 95 % der eingeschlossenen Kinder unter LDV/SOF das SVR12 erreicht. Für 1 Kind in der Studie El-Shabrawi 2018 war das SVR12 nicht bestimmbar, da dieses nach vollständiger Behandlung (und nicht nachweisbarer HCV-RNA zum Ende der Behandlung zu Woche 12) als Lost to Follow-up beschrieben wurde. Das SVR24 wurde nicht erhoben.

Insgesamt haben in den Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 nahezu alle Patientinnen und Patienten das SVR12 bzw. SVR24 erreicht. Unter beobachtendem Abwarten ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für das SVR somit ein Vorteil von LDV/SOF ableitbar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU aus der Studie 1116 Daten für den PedsQL 4.0 SF15 vor. Der Fragebogen umfasst 15 Fragen und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion sowie schulische Funktion ab [18]. Für die Patientinnen und Patienten ergibt sich für den Gesamtscore zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung um 2,0 (Standardabweichung: 15,7) Punkte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von LDV/SOF legt der pU ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden in der Studie 1116 keine Todesfälle, nur 1 SUE (0,8 %) und 1 Abbruch wegen UE (0,8 %) beobachtet. In den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 traten keine Todesfälle, SUEs oder Abbrüche wegen UEs auf.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei ≥ 95 %, keine Todesfälle und Auftreten von SUEs bzw. Abbrüchen wegen UEs bei $\leq 0,8$ % der Patientenpopulation in den Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018) eine Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF möglich. Die Ergebnisse können hinsichtlich des SVR unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Auch stellt das in den Studien unter LDV/SOF beobachtete Schadenspotenzial den Vorteil dieser Wirkstoffkombination bei der SVR-Rate nicht infrage.

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten und weil das SVR lediglich als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom berücksichtigt wurde, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF bei Kindern mit CHC Genotyp 1 oder 4.

Genotyp 3, 5 oder 6

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern mit CHC Genotyp 3 bzw. 5 oder 6 legt der pU keine (Genotyp 5 oder 6) bzw. keine geeigneten Daten (Genotyp 3) vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen jeweils nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC ▪ Genotyp 1 ^b , 4 ^c ▪ Genotyp 3, 5, 6	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie 1116 wurden ausschließlich Kinder mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose und nur 2 Kinder mit kompensierter Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für Kinder ohne Zirrhose und ohne HIV-, HAV- oder HBV-Infektion getroffen werden. c. In die Studie 1116 waren 3 Kinder mit Genotyp 4 mit unbekanntem Zirrhosestatus sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. In die Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 wurden ausschließlich Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose sowie ohne HBV-Infektion (Kamal 2020) bzw. ohne HIV-Infektion (El-Shabrawi 2018) eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für Kinder ohne Zirrhose und ohne HIV-, HAV- oder HBV-Infektion getroffen werden. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir		

Zusammenfassend ergibt sich für Kinder mit CHC Genotyp 1 oder 4 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Kinder mit Genotyp 1 ohne Zirrhose, bzw. auf Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose wurden in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

Für Kinder mit CHC Genotyp 3, 5 oder 6 gibt es jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Kindern mit CHC Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose sowie bei Kindern mit CHC Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von LDV/SOF beansprucht.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

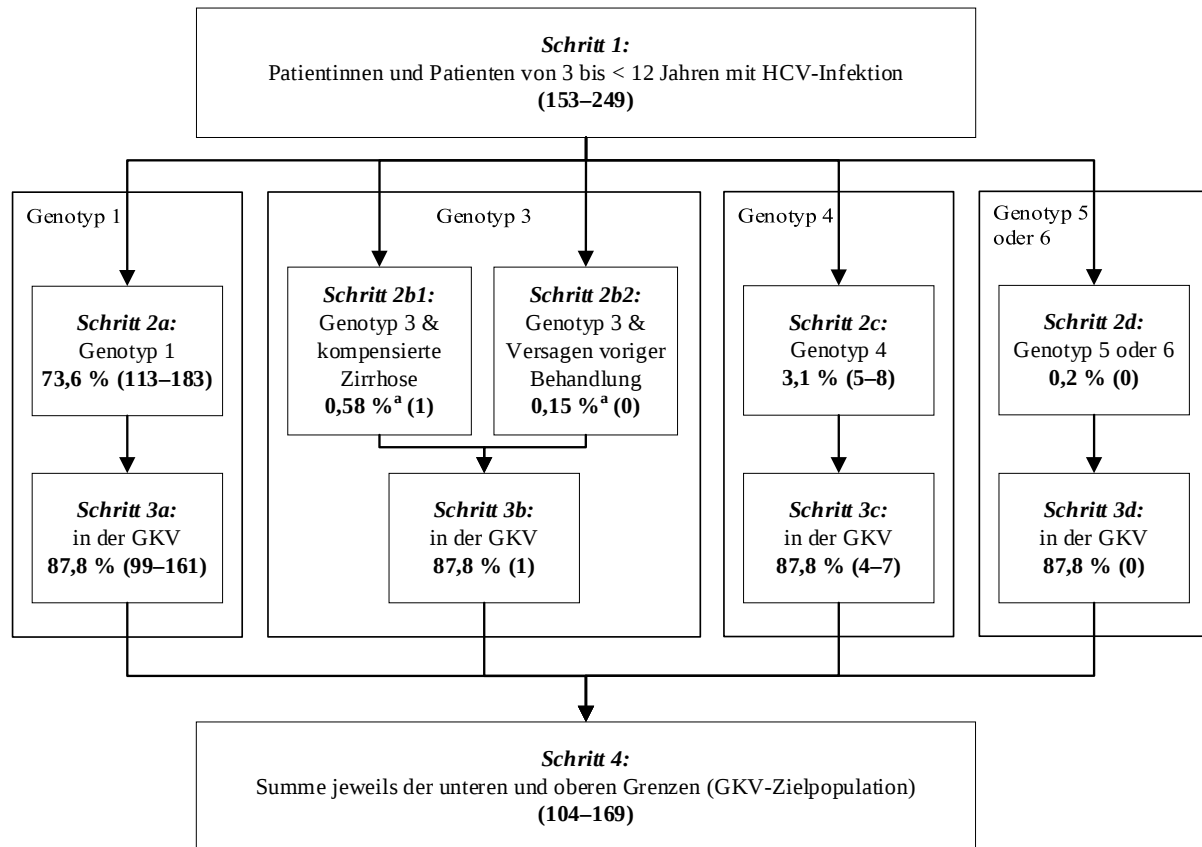
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung von LDV/SOF [3]. Es handelt sich bei dieser Population, um die die Zulassung von LDV/SOF nun erweitert wurde, um Kinder von 3 bis < 12 Jahren mit einer CHC vom Genotyp 1, 3 (ausschließlich bei kompensierter Zirrhose und / oder Versagen einer vorherigen Behandlung), 4, 5 oder 6. Gemäß der Zulassung ist beim Genotyp 3 zusätzlich die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und ohne alternative Behandlungsoptionen zu berücksichtigen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in erheblich wirksameren Therapien mit einem deutlich verbesserten Nebenwirkungsprofil bei Kindern mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6.

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 auf Basis der Angaben des pU

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

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

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit bekannter HCV-Infektion mithilfe einer am 14.05.2020 erfolgten Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [14]. Aus der Datenbank mit Datenstand von Anfang April 2020 ist die Anzahl der Meldefälle je Diagnosejahr und Altersgruppe (1-Jahres-Intervalle) zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU für die untere Grenze die im Zeitraum der Jahre 2009 bis 2019 gemeldeten Fälle, die im Laufe des Jahres 2020 die Alterskategorie von 3 bis < 12 Jahren erreichen (Anzahl: 153). Für die obere Grenze berücksichtigt der pU zusätzlich die im selben Zeitraum gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter (Anzahl: 96), woraus sich – summiert mit der unteren Grenze – eine obere Grenze von 249 gemeldeten Fällen ergibt.

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

Der pU entnimmt einer S3-Leitlinie [15] für Kinder und Jugendliche mit HCV-Infektion einen Anteilswert von 73,6 % für den Genotyp 1. Der pU wendet diesen Anteilswert auf die Spanne

aus Schritt 1 an und gibt somit eine Anzahl von 113 bis 183 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 an.

Schritt 2b1) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3, die eine kompensierte Zirrhose aufweisen

Der pU entnimmt zunächst der bereits zu Schritt 2a genannten S3-Leitlinie [15] für Kinder und Jugendliche mit HCV-Infektion einen Anteilswert von 14,7 % für den Genotyp 3.

Für Kinder und Jugendliche mit kompensierter Zirrhose veranschlagt der pU den Anteilswert von 3,9 %, der sich auf – laut pU – 2 von 51 Kindern der Studie 1116 mit bekanntem Zirrhosestatus bezieht.

Der pU wendet das Produkt der Anteilswerte (eigene Berechnung: $14,7 \% \cdot 3,92 \% = 0,58 \%$) auf die Spanne aus Schritt 1 an und gibt somit eine Anzahl von 1 Patientin oder Patient von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose an.

Schritt 2b2) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3, deren Vorbehandlung versagt hat

Der pU veranschlagt zunächst – wie für Schritt 2b1 – für Kinder und Jugendliche mit HCV-Infektion einen Anteilswert von 14,7 % für den Genotyp 3.

Anschließend veranschlagt er für therapieerfahrene Kinder und Jugendliche einen Anteilswert von 13,7 %. Er ergibt sich als Differenz zum Anteilswert von 86,3 % für therapienaive Kinder und Jugendliche. Dieser stellt einen Mittelwert der folgenden Anteilswerte dar:

- 76,6 % (berichtet von Bortolotti et al. für 504 Kinder in Italien zwischen den Jahren 1990 und 2005 [19]),
- 84,1 % (für laut pU 126 zwischen den Jahren 2014 und 2018 in der internationalen Studie 1116 eingeschlossene Kinder) und
- 98,1 % (für laut pU 54 zwischen den Jahren 2014 und 2018 in der internationalen Studie G334-1112 eingeschlossene Kinder).

Daraufhin ermittelt der pU für das Versagen einer Vorbehandlung einen Anteilswert von 7,6 %. Er ergibt sich als Differenz zu einer mittleren Ansprechrate von 92,4 % unter pegyliertem Interferon (peg-IFN) + RBV, die der pU aus Quellen ermittelt, in denen jeweils für 3 bis 18 Kinder und Jugendliche vorwiegend außerhalb von Deutschland zwischen den Jahren vor 2005 und bis spätestens 2010 Ansprechraten von 80 % bis 100 % berichtet wurden [20-24].

Der pU wendet das Produkt der Anteilswerte (eigene Berechnung: $14,7 \% \cdot 13,7 \% \cdot 7,6 \% = 0,15 \%$) auf die Spanne aus Schritt 1 an und gibt somit eine Anzahl von 0 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 an, deren Vorbehandlung versagt hat.

Schritt 2c) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 4

Der pU entnimmt der bereits zu Schritt 2a genannten S3-Leitlinie [15] für Kinder und Jugendliche mit HCV-Infektion einen Anteilswert von 3,1 % für den Genotyp 4. Der pU wendet diesen Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 1 an und gibt somit eine Anzahl von 5 bis 8 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 an.

Schritt 2d) von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 5 oder 6

Da der zu Schritt 2a genannten S3-Leitlinie [15] keine Anteilswerte für die Genotypen 5 und 6 zu entnehmen sind, zieht der pU eine Publikation von Hüppe et al. aus dem Jahr 2008 [25] heran, die eine Auswertung von Daten zu 10 326 zwischen den Jahren 2003 und 2006 eingeschlossenen und bis dahin unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten aus 352 deutschen Zentren liefert. Der Publikation entnimmt der pU für Patientinnen und Patienten mit HCV-Infektion einen Anteilswert von insgesamt 0,2 % für die Genotypen 5 und 6. Der pU wendet diesen Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 1 an und gibt somit eine Anzahl von 0 Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 oder 6 an.

Schritte 3a bis 3d) von Schritten 2a bis 2d diejenigen Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [26,27] ermittelt der pU für Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit HCV-Infektion in der GKV eine Anzahl von

- 99 bis 161 vom Genotyp 1,
- 1 vom Genotyp 3 bei kompensierter Zirrhose und / oder Versagen einer vorherigen Behandlung,
- 4 bis 7 vom Genotyp 4 und
- 0 vom Genotyp 5 oder 6.

Schritt 4) Summe der Ergebnisse aus den Schritten 3a bis 3d

Aus den Ergebnissen aus den Schritten 3a bis 3d bildet der pU die Summe der unteren Grenzen sowie die Summe der oberen Grenzen. Als Ergebnis gibt der pU für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 104 bis 169 Patientinnen und Patienten an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Diese Anzahl (Summe über alle Genotypen) sowie die vom pU angegebene Spanne für den Genotyp 1 ist für gemeldete Fälle in der Größenordnung plausibel. Jedoch liegen teilweise unzureichende Daten vor, durch die die vom pU angegebenen Anzahlen für die Genotypen 3 bis 6 jeweils mit Unsicherheit behaftet sind. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

Der pU hat nicht die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bereits erfolgter Spontanheilung abgezogen. In einer vom pU zitierten Quelle wird für vertikal infizierte Kinder ein Anteilswert von bis zu 25 % mit Spontanheilung angegeben [28]. Der pU erläutert zwar, dass eine Spontanheilung nach vertikaler Ansteckung bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten in der hier relevanten Altersgruppe nicht zu erwarten sei. Es ist jedoch zu beachten, dass die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten einen großen Teil umfasst, der vor Vollendung des 1. Lebensjahrs gemeldet wurde (und inzwischen im Altersbereich des Anwendungsgebiets liegt). Ein Teil insbesondere dieser Patientinnen und Patienten kann im Zeitverlauf auch vor dem 3. Lebensjahr eine Spontanheilung aufgewiesen haben.

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

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

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

Zu Schritten 2b1 bis 2d)

Die vom pU für die Genotypen 3 bis 6 jeweils angegebene Anzahl ist mit Unsicherheit behaftet, da die zugrunde liegenden Anteilswerte eine eingeschränkte Aktualität aufweisen (Erhebungen hauptsächlich im Zeitraum der Jahre 2002 bis 2010) und sich – bezogen auf die Genotypen 3 und 4 – nicht (ausschließlich) auf Kohorten in Deutschland beziehen [20-25]. Dies ist zu berücksichtigen, da die Verteilung der Genotypen regional sehr unterschiedlich ist [29]. Darüber hinaus handelt es sich – bezogen auf die oben genannten Genotypen – um eher kleine Kohorten. Dies ist auch bedingt durch die geringe Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit CHC und führt zu entsprechend geringer Präzision bei der Schätzung der Anteilswerte für die seltenen Genotypen 3 und 4.

Für den vom pU veranschlagten Anteilswert für eine kompensierte Zirrhose (3,9 %), der unabhängig vom Genotyp angegeben ist, ist zusätzlich unklar, inwieweit er auf den Genotyp 3 übertragbar ist. Darüber hinaus ist für die Genotypen 5 und 6 unklar, inwieweit die Anteilswerte, die sich auf Erwachsene beziehen [25], auf die hier relevante Altersgruppe übertragbar sind.

Zu Schritten 3a und 4)

Obwohl die vom pU für die Genotypen 3 bis 6 jeweils angegebene Anzahl mit Unsicherheit behaftet ist (siehe vorigen Absatz), sind die Spanne für den Genotyp 1 sowie für die GKV-Zielpopulation für die gemeldeten Fälle in der Größenordnung plausibel. Dies liegt auch darin

begründet, dass in Deutschland über alle Altersgruppen etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle den Genotyp 1 aufweisen. Auch für Kinder und Jugendliche in Deutschland wurde berichtet, dass etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle den Genotyp 1 aufweisen [21]. Die weiteren Genotypen hingegen – vom Genotyp 3 abgesehen – sind selten bzw. sehr selten [29]. Dabei ist die Zulassung für den Genotyp 3 auf das Vorliegen einer kompensierten Zirrhose und / oder eines Versagens einer vorherigen Behandlung sowie eines hohen Risikos einer klinischen Krankheitsprogression ohne alternative Behandlungsoptionen beschränkt [3]. Somit erscheint es in der Gesamtschau plausibel, dass die Summe der Spannen aus den Schritten 2a bis 2d etwas mehr als $\frac{3}{4}$ der gemeldeten Fälle aus Schritt 1 darstellt.

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

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU diskutiert Gründe für eine mögliche Zunahme sowie für eine mögliche Abnahme der HCV-Prävalenz und -Inzidenz, wobei laut pU insgesamt aufgrund der hohen Heilungsraten und durch Senkung des Transmissionsrisikos langfristig eher eine Abnahme von sowohl der HCV-Prävalenz als auch der -Inzidenz zu erwarten ist. Dies gilt laut pU auch für Kinder von 3 bis < 12 Jahren mit HCV vom Genotyp 1, 3 (mit den in der Zulassung [3] beschriebenen Einschränkungen), 4, 5 oder 6.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 16 in Verbindung mit Tabelle 17.

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die Teilpopulation mit Genotyp 1 oder 4 und in die Teilpopulation mit Genotyp 3, 5 oder 6 unterteilt. Die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten je Teilpopulation kann für die GKV aus den Angaben des pU zur Anzahl je Genotyp berechnet werden (siehe Abschnitt 3.1.3, Schritte 3a bis 3d). Die sich so ergebenden Anzahlen sind – abgeleitet aus der Bewertung in Abschnitt 3.1.3 – für die Teilpopulation mit Genotyp 1 oder 4 in der Größenordnung plausibel und für die Teilpopulation mit Genotyp 3, 5 oder 6 mit Unsicherheit behaftet.

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

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von LDV/SOF in sowie ohne Kombination mit RBV entsprechen der Zulassung [3]. In Abhängigkeit vom Zirrhosestatus, vom Genotyp und davon, ob die Behandlung mit LDV/SOF in oder ohne Kombination mit RBV erfolgt, beträgt die Behandlungsdauer 8, 12 oder 24 Wochen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von LDV/SOF entsprechen der Zulassung [3].

Der Verbrauch von LDV/SOF und RBV richtet sich nach dem Körpergewicht [3]. Der pU veranschlagt für Patientinnen und Patienten mit < 17 kg Körpergewicht das durchschnittliche Körpergewicht 3-Jähriger (16,1 kg [30]) und für Patientinnen und Patienten mit > 35 kg für die obere Grenze das durchschnittliche Körpergewicht 11-Jähriger (43,5 kg [30]). Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von LDV/SOF und RBV den Zulassungen [3,31].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt für alle LDV/SOF-Präparate die gleichen Kosten pro Packung an. Die Angaben geben für Packungen mit 28 Filmtabletten zu je 90 mg LDV und 400 mg SOF korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2020 wieder. Die Packungen mit 28 Filmtabletten zu je 45 mg LDV und 200 mg SOF sind zum Stand 15.08.2020 erstmals in der Lauer-Taxe gelistet. Bei Veranschlagung des Mehrwertsteuersatzes von 19 % stimmen die Kosten pro Packung mit denen zur Wirkstärke 90 mg LDV und 400 mg SOF je Filmtablette überein. Für die übrigen LDV/SOF-Präparate (Packungen mit 28 Granulat-Beuteln zu je 45 mg LDV und 200 mg SOF sowie Packungen mit 28 Granulat-Beuteln zu je 33,75 mg LDV und 150 mg SOF) sind die Angaben des pU nicht bewertbar, da diese Präparate während der Erstellung der vorliegenden Bewertung noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet waren.

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

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [32]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Bei der Kombination mit RBV entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, beispielsweise HCV-RNA-Bestimmungen [31], die vom pU unberücksichtigt bleiben.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für LDV/SOF ohne RBV ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von

- 30 071,58 € bis 60 058,16 € bei einer Behandlungsdauer von 8 Wochen (dies kann bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit einer CHC vom Genotyp 1 ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden [3]) sowie
- 90 044,74 € bis 180 004,48 € bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen (bei Vorliegen des Genotyps 1, 4, 5 oder 6, jeweils mit kompensierter Zirrhose [3]).

Für LDV/SOF ohne bzw. in Kombination mit RBV ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von

- 45 064,87 € bis 91 788,58 € bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen (bei Vorliegen des Genotyps 1, 4, 5 oder 6; die Behandlung ohne RBV ist für die Teilpopulation ohne Zirrhose zugelassen und kann laut Zulassung außerdem für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden; die Behandlung in Kombination mit RBV ist für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie für diejenigen nach Lebertransplantation ohne Zirrhose zugelassen [3]) sowie
- in Kombination mit RBV 91 414,90 € bis 183 367,60 € bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen (bei Vorliegen des Genotyps 3 mit kompensierter Zirrhose und / oder Versagen einer vorherigen Behandlung [3]).

Die Jahrestherapiekosten bestehen aus den Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind unter Annahme gleicher Kosten pro Packung je LDV/SOF-Präparat bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % (siehe Abschnitt 3.2.3) plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weichen von den Angaben des pU ab (siehe Abschnitt 3.2.4).

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt die Wirkstoffe, bei deren Anwendung LDV/SOF kontraindiziert ist [3], auf. Laut pU ergeben sich aufgrund verfügbarer Alternativen keine Einschränkungen der Versorgungsanteile.

Der pU gibt an, dass in der Studie 1116 bei Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit den hier relevanten Genotypen und ggf. Einschränkungen 1 Therapieabbruch auftrat.

Der pU erwartet, dass im Jahr 2020 etwa 80 % der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit LDV/SOF behandelt werden. Für das Jahr 2021 erwartet er einen Marktanteil von ca. 25 % und für das Jahr 2022 etwa 10 %.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

LDV/SOF wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von LDV/SOF für die verschiedenen CHC-Genotypen in Abhängigkeit vom Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus durchgeführt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 16: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC ▪ Genotyp 1^b, 4^c ▪ Genotyp 3, 5, 6	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie 1116 wurden ausschließlich Kinder mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose und nur 2 Kinder mit kompensierter Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für Kinder ohne Zirrhose und ohne HIV-, HAV- oder HBV-Infektion getroffen werden. c. In die Studie 1116 waren 3 Kinder mit Genotyp 4 mit unbekanntem Zirrhosestatus sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. In die Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 wurden ausschließlich Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose sowie ohne HBV-Infektion (Kamal 2020) bzw. ohne HIV-Infektion (El-Shabrawi 2018) eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für Kinder ohne Zirrhose und ohne HIV-, HAV- oder HBV-Infektion getroffen werden. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir		

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

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

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
LDV/SOF	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 1, 3 ^b , 4, 5 oder 6, davon	104–169 ^a	Die Angaben sind für gemeldete Fälle in der Größenordnung plausibel. Wenn man davon ausgeht, dass auch noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle von der GKV-Zielpopulation und der Teilpopulation vom GT 1 oder 4 umfasst sind, so können deren Anzahlen der Patientinnen und Patienten auch größer sein.
	GT 1 oder 4	103–168 ^c	
	GT 3 ^b , 5 oder 6	1 ^d	Die Angaben sind mit Unsicherheit behaftet, da die zugrunde liegenden Anteilswerte eine eingeschränkte Aktualität aufweisen und sich – bezogen auf den GT 3 – auf kleine und nicht (ausschließlich) Kohorten in Deutschland beziehen. Dies ist zu berücksichtigen, da die Verteilung der GT regional sehr unterschiedlich ist. Zusätzlich ist unklar, inwieweit ein Anteilswert für eine kompensierte Zirrhose über mehrere GT auf den GT 3 übertragbar ist. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit des Anteilswerts für den GT 5 oder 6 von Erwachsenen auf die hier relevante Altersgruppe unklar.
a. Angabe des pU b. ausschließlich bei kompensierter Zirrhose und / oder Versagen einer vorherigen Behandlung c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU (99 bis 161 Patientinnen und Patienten mit GT 1; 4 bis 7 Patientinnen und Patienten mit GT 4) d. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU (1 Patientin oder Patient mit GT 3^b; 0 Patientinnen und Patienten mit GT 5 oder 6) CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^a	Kommentar
LDV/SOF (8 Wochen)	therapienaive Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 1 ohne Zirrhose ^b	30 071,58– 60 058,16	Die Arzneimittelkosten sind unter Annahme gleicher Kosten pro Packung je LDV/SOF-Präparat bei einem Mehrwertsteuersatz von 19 % plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen weichen von den Angaben des pU ab.
LDV/SOF (24 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 1, 4, 5 oder 6, jeweils mit kompensierter Zirrhose	90 044,74– 180 004,48	
LDV/SOF (± RBV) (12 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 1, 4, 5 oder 6 ^c	45 064,87– 91 788,58	
LDV/SOF (+ RBV) (24 Wochen)	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 3 ^{d, e}	91 414,90– 183 367,60	
beobachtendes Abwarten	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 1, 3 ^d , 4, 5 oder 6	patientenindividuell	Die Angabe ist plausibel.
a. Angaben des pU. Sie bestehen für LDV/SOF (± RBV) aus Arzneimittelkosten, die auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 % beruhen, sowie Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. b. Die Behandlungsdauer von 8 Wochen kann laut Zulassung [3] bei dieser Teilpopulation in Betracht gezogen werden. c. Die Behandlung ohne RBV ist für die Teilpopulation ohne Zirrhose zugelassen und kann laut Zulassung außerdem für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [3]. Die Behandlung in Kombination mit RBV ist für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie für diejenigen nach Lebertransplantation ohne Zirrhose zugelassen [3]. d. ausschließlich bei kompensierter Zirrhose und / oder Versagen einer vorherigen Behandlung e. Die Behandlung ist laut Zulassung [3] nur bei einem hohen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und ohne alternative Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen. CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Die empfohlene Dosis von LDV/SOF bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren ist vom Gewicht abhängig (siehe Tabelle 2 der Fachinformation zu den Filmtabletten und dem Granulat) und kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

Tabelle 1-12: Empfohlene Dauer der Behandlung mit LDV/SOF und empfohlene kombinierte Anwendung mit RBV bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
<i>Erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren^a mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i>	
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. Harvoni kann für 8 Wochen bei TN Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, ION-3-Studie).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + RBV ^{b,c} für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + RBV ^{b,c} für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.
Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni + RBV ^d für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Harvoni (ohne RBV) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die RBV nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.
<i>Erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom GT 3</i>	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + RBV ^a für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).
a: Siehe Tabelle 2 der Fachinformation zu den Filmtabletten und dem Granulat für gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen zu Harvoni für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren. b: Erwachsene: Gewichtsabhängig RBV (<75 kg = 1.000 mg und ≥75 kg = 1.200 mg), oral anzuwenden in zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit. c: Kinder und Jugendliche: Dosisempfehlungen zu RBV siehe Tabelle 4 der Fachinformation. d: Dosisempfehlungen zu RBV für erwachsene Patienten mit dekomensierter Zirrhose siehe Tabelle 3 der Fachinformation. CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RBV: Ribavirin; TN: Therapienaiv	

Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren wird die in der Fachinformation in Tabelle 4 dargestellte RBV-Dosis empfohlen, wobei RBV in zwei Tagesdosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

Patienten mit einer Hepatitis B-Virus (HBV)-Koinfektion sollten entsprechend aktuell geltenden klinischen Richtlinien überwacht und behandelt werden.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gilead. Harvoni Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2020 [Zugriff: 31.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. European Medicines Agency. Harvoni: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 29.07.2020 [Zugriff: 21.10.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_de.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-41 [online]. 13.11.2017 [Zugriff: 17.11.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 563). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-41_Ledipasvir-Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
5. Gilead Sciences. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination +/- ribavirin in adolescents and children with chronic HCV-infection: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.03.2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182>.
6. Gilead Sciences. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination +/- ribavirin in adolescents and children with chronic HCV-infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.03.2020 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02249182>.
7. Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort study to investigate the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination in adolescents and children with chronic hcv-infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.08.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17.
8. Gilead Sciences. A phase 2, open-label, multicenter, multi-cohort study to investigate the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination in adolescents and children with chronic HCV-infection: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 03.03.2019 [Zugriff: 13.08.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003578-17/results>.

9. European Medicines Agency. Harvoni: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003850/X/0081/G [online]. 30.04.2020 [Zugriff: 05.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/harvoni-h-c-3850-x-0081-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
10. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. *Hepatology* 2018; 68(6): 2158-2166.
11. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2020; 71(2): 422-430.
12. Kamal EM, El-Shabrawi M, El-Khayat H, Yakoot M, Sameh Y, Fouad Y et al. Effects of sofosbuvir/ledipasvir therapy on chronic hepatitis C virus genotype 4, infected children of 3-6 years of age. *Liver Int* 2020; 40(2): 319-323.
13. El-Shabrawi MHF, Kamal NM, El-Khayat HR, Kamal EM, Abdelgawad MMAH, Yakoot M. A pilot single arm observational study of sofosbuvir/ledipasvir (200 + 45 mg) in 6- to 12-year old children. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12): 1699-1704.
14. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2001-2019 bei Kindern [online]. [Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
15. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2018; 56(7): 756-838.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-17 [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 107). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf.
17. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: clinical safety data management; definitions and standards for expedited reporting; E2A; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 06.10.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
18. Varni JW. The PedsQL Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory: about the model [online]. [Zugriff: 06.10.2020]. URL: https://www.pedsql.org/about_pedsql.html.
19. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134(7): 1900-1907.

20. Jara P, Hierro L, De la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(2): 142-148.
21. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(5): 1013-1018.
22. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52(4): 501-507.
23. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010; 52(6): 827-831.
24. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 450-458 e1.
25. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky 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.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF20 Bund. Stand: März [online]. 03.2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf.
27. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2019 für Deutschland. Variante 2: Bevölkerungsminimum (G2L2W2) [online]. [Zugriff: 14.05.2020]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2>.
28. Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(2): 233-237.
29. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61(1): 77-87.
30. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 659-669.
31. MSD. REBETOL 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 03.08.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

32. Bundesministerium der Finanzen. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

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

In der Studie Kamal 2020 sowie in der Studie El-Shabrawi 2018 sind jeweils keine Abbrüche wegen UEs aufgetreten. Häufige SUEs wurden in den Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 anhand des oben beschriebenen Vorgehens nicht identifiziert. Daher entfallen die Tabellen zu häufigen SUEs für alle 3 Studien und zu Abbrüchen wegen UEs für die Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b
SOC ^c PT ^c	LDV/SOF N = 126
1116 (GT 1, 4)^d	
Gesamtrate UEs	90 (71,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	54 (42,9)
Erbrechen	21 (16,7)
Abdominale Schmerzen (PT)	16 (12,7)
Diarrhö	11 (8,7)
Übelkeit	11 (8,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (27,0)
Fieber	23 (18,3)
Fatigue	16 (12,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (30,2)
Infektionen der oberen Atemwege	10 (7,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (9,5)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (21,4)
Kopfschmerzen	20 (15,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	37 (29,4)
Husten	20 (15,9)
Oropharyngeale Schmerzen	11 (8,7)
Rhinorrhö	10 (7,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	22 (17,5)
Exanthem (Rash)	11 (8,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind ODER Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind	
b. eigene Berechnung	
c. MedDRA-Version: 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen	
d. In die Studie 1116 wurden weit überwiegend Kinder mit CHC Genotyp 1 eingeschlossen. Es waren nur 2 Kinder mit CHC Genotyp 3 eingeschlossen, sodass für diese Patientengruppe keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen. Die beiden Kinder erhielten LDV/SOF + RBV.	
CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – Non-RCT, 1-armige Studien: LDV/SOF

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a
SOC ^b PT ^b	Gesamt LDV/SOF N = 126
1116 (GT 1, 4)^c	
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	1 (0,8)
Anwendungsproblem	1 (0,8)
Anormaler Geschmack der Medikation	1 (0,8)
a. eigene Berechnung b. MedDRA-Version: 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. In die Studie 1116 wurden weit überwiegend Kinder mit CHC Genotyp 1 eingeschlossen. Es waren nur 2 Kinder mit CHC Genotyp 3 eingeschlossen, sodass für diese Patientengruppe keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen. Die beiden Kinder erhielten LDV/SOF + RBV. CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis	

Anhang B – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

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

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

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