

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):  
Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir**

Vom 17. Juli 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	23
4. Verfahrensablauf .....	23

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Sofosbuvir ist der 1. Februar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 17. Januar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie dem vom IQWiG erstellten Addendum (A14-20) zum Auftrag A14-05 (Sofosbuvir) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sofosbuvir (Sovaldi®) gemäß Fachinformation:

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen ist:

- für Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

Für therapienaive Patienten mit Zirrhose (Genotyp 1) belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

- für Genotyp 2-6 die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (therapienaiv und therapieerfahren)

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

a.) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Genotypen 1-6:

Peginterferon alfa 2a, Peginterferon alfa 2b, Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2b, Ribavirin

b.) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Genotyp 1:

Boceprevir, Telaprevir.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Boceprevir vom 1. März 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Telaprevir vom 29. März 2012.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa ist auf Basis einer Literaturrecherche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis

C Infektion vom Genotyp 1 bis 6 bei erwachsenen Patienten, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Aktuell ist auch ein Implementierungsprozess der Triple-Therapie (Proteaseinhibitor plus Peginterferon plus Ribavirin) in den Leitlinien zu beobachten.

Zu berücksichtigen ist, dass für die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir eine Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V durchgeführt wurde. Die Beschlüsse aus März 2012 stellen im Ergebnis einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird insbesondere damit begründet, dass für einzelne Patientengruppen wie z.B. HCV/HIV Koinfizierte keine oder nur sehr wenige Daten vorliegen und dass ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen (Anämien) besteht.

In Abwägung der Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerfO Kapitel 5 § 6 wurde die duale als auch die Triple-Therapie als für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage zeigt sich für die Triple-Therapie ein Vorteil bezüglich des Erreichens des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR = Sustained Virologic Response). Dem gegenüberzustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential der Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie, so dass hier eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren empfohlen wird. Für Patientengruppen für die bisher keine oder nur sehr begrenzt Daten für die Triple-Therapie (Genotyp 1 mit Zirrhose und HCV/HIV Koinfektion) vorliegen, wird gemäß den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerfO die duale Therapie als relevant angesehen.

Die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind“ wird nicht gesehen. Laut Fachinformation von Sovaldi ist eine Interferon-freie Therapie [Sofosbuvir + Ribavirin] für HCV Patienten mit Genotyp 1,4,5,6 nur eingeschränkt und in Einzelfällen zugelassen: „Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alfa ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alfa haben“. Des Weiteren wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass dieses Behandlungsregime nur für Patienten einzusetzen ist, bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist. Dies setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzung der Patientengruppe aufgrund dieser Merkmale, insbesondere der medizinischen Dringlichkeit, ist nicht gegeben. Die Bewertung der Interferon-freien Therapieregime mit dem Wirkstoff Sofosbuvir erfolgt im Beschluss im Rahmen der vergleichenden Bewertung für die festgelegten, nach Genotyp und Therapieerfahrung differenzierten Patientengruppen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die chronische Hepatitis C (CHC) ist eine Viruserkrankung, in deren Verlauf es zu schweren Leberschädigungen wie Leberzirrhose oder hepatozelluläres Karzinom (HCC) kommen kann. Es liegen sechs Genotypen vor. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen/konstellationen z.B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) oder HIV Koinfizierte betrachtet.

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Die Zulassung von Sovaldi umfasst die Behandlung der Genotypen 1 bis 6. Laut Fachinformation sind verschiedene Therapieregime mit unterschiedlichen Kombinationspartnern und unterschiedlichen Behandlungsdauern möglich.

Für Sovaldi liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden.

In diesen Studien werden insbesondere das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.

### **Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:**

- **Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)**

Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferon-freien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.

- **Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)**
- **Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)**

- **Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)**
- **Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)**
- **Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6)**

Für die aufgeführten Patientengruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur einarmige Studien für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Bewertung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes bzw. des Interferon-freien Therapieregimes Sofosbuvir plus Ribavirin vorliegen.

- **Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)**
- **Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)**
- **Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)**

Für die aufgeführten Patientengruppen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.

## Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [FISSION (P7977-1231); POSITRON (GS-US-334-0107)] sowie nicht adjustierte indirekte Vergleiche unter Einbeziehung der folgenden mit Sofosbuvir durchgeführten Studien herangezogen: NEUTRINO (GS-US-334-0110), VALENCE (GS-US-334-0133), FUSION (GS-US-334-0108), PHOTON (GS-US-334-0123), ATOMIC (P7977-0724), QUANTUM (P2938-0721), ELECTRON (P7977-0523), LONESTAR-2 (GS-US-334-0151), SPARE (NIAID-sponsored study 11-I-0258, Osinusi 2013), P7977-2025. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere nicht kontrollierte Studie (P7977-1910) vorgelegt.

Es erfolgt eine Betrachtung der Studien im Einzelnen. Bei den in die nicht adjustierten indirekten Vergleiche einbezogenen Studien handelt es sich um nicht kontrollierte Studien bzw. um die Betrachtung einzelner – der Zulassung entsprechenden – Studienarme. Nicht kontrollierte Studien besitzen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studien QUANTUM, SPARE (11-I-0258), LONESTAR-2 und ELECTRON sind laut Fachinformation von Sovaldi exploratorische oder Phase II Studien, deren Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Auch bei den Studien P7977-1910 (N=23) und ATOMIC (N=57) handelt es sich um Phase II Studien. In der ATOMIC Studie sind therapienaive HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6 (ATOMIC) eingeschlossen. Die ATOMIC Studie wurde in Vorbereitung auf die NEUTRINO Studie (Phase III Studie) bei therapienaiven HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6. In der entsprechenden Patientengruppe wird die NEUTRINO-Studie als relevant angesehen.

### Genotyp 1

**NEUTRINO** (N=327) war eine nicht verblindete, einarmige Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde; 17 % hatten eine Zirrhose (N=54); 89 % hatten den HCV-Genotyp 1 (N=292) und 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6 (N=35).

Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 liegen keine Studien vor.

### Genotyp 2 – therapienaive Patienten

**FISSION** (N=499; [256<sub>Intervention</sub>/243<sub>Kontrolle</sub>]) war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde; 28 %



hatten den Genotyp 2 (N=140 [73<sub>Intervention</sub>/67<sub>Kontrolle</sub>]), davon hatten ca. 18 % eine Zirrhose (N=25).

Ergebnisse der Analysen zur Subgruppe Genotyp (2 oder 3) für den Endpunkt SVR 24 zeigen einen Beleg für eine Interaktion, woraus hervorgeht, dass Patienten mit Genotyp 3 schlechter auf eine Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ansprechen als Patienten mit Genotyp 2 (55,2 % versus 97,1 %). Im Beschluss werden die Ergebnisse zur Teilpopulation mit Patienten mit Genotyp 2 herangezogen.

Die Studie FISSION wird als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da sämtliche Auswertungen auf dem Full Analysis Set (FAS), d.h. den Patienten mit Genotyp 2, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben, basieren. Insgesamt wurden 9% der randomisierten Patienten mit Genotyp 2 nicht berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

Die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von Sofosbuvir plus Ribavirin, aufgrund derer, trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR 24, eine hohe Ergebnissicherheit angenommen und somit ein Hinweis abgeleitet wird.

#### Genotyp 2 – therapieerfahrene Patienten

**FUSION** (N=201; [103<sub>12 Wochen</sub>/98<sub>16 Wochen</sub>]) war eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, in der eine 12- oder 16-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 untersucht wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten (Relapser und Non-Responder); 39 Patienten vom Genotyp 2 erhielten eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.

**VALENCE** war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort. In der Studie erhielten 41 vorbehandelte HCV Patienten mit Genotyp 2 eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.

Die Daten der nicht vorbehandelten HCV Patienten mit Genotyp 2 wurden nicht berücksichtigt, da zu dieser Patientengruppe Daten aus einer RCT (FISSION) vorliegen.

#### Genotyp 3 – therapienaive, therapieerfahrene Patienten

**VALENCE** war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin wurde die Behandlung der Patienten mit

HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert. In der Studie erhielten 250 (105<sub>nicht-vorbehandelt</sub>/145<sub>vorbehandelt</sub>) HCV Patienten mit Genotyp 3 eine der Zulassung entsprechende 24-wöchige Behandlung.

Die Ergebnisse der Studien FISSION und FUSION zu HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da keine der Zulassung entsprechende Behandlungsdauer vorlag. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive sowie therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der FISSION Studie wurden die Patienten über 12 Wochen und in der FUSION Studie über 12 oder 16 Wochen jeweils nicht zulassungskonform behandelt.

#### Genotypen 4,5,6

**NEUTRINO** (N=327) war eine nicht verblindete, einarmige Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde; 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6 (N= 35).

#### HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion

**PHOTON-1** war eine nicht verblindete klinische Phase III Studie, in der eine 12- oder 24-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C Infektion vom Genotyp 1, 2 oder 3 und HIV-1-Koinfektion untersucht wurde. Folgende Patientengruppen lagen vor:

- Genotyp 1 nicht vorbehandelt: Behandlungsdauer 24 Wochen (N=114)
- Genotyp 2,3 nicht vorbehandelt: Behandlungsdauer 12 Wochen (N<sub>Genotyp 2</sub>=26; N<sub>Genotyp 3</sub>=42)
- Genotyp 2,3 vorbehandelt: Behandlungsdauer 24 Wochen (N<sub>Genotyp 2</sub>=15; N<sub>Genotyp 3</sub>=13)

Die Ergebnisse zu nicht vorbehandelten HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da keine der Zulassung entsprechende Behandlungsdauer vorlag. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für HCV Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der PHOTON-1 Studie wurden die therapienaiven Patienten vom Genotyp 3 über 12 Wochen - nicht zulassungskonform - behandelt.

#### Weitere Studien

**POSITRON** (N=272; [207<sub>Intervention</sub>/71<sub>Placebo</sub>]) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo bei HCV Patienten (Genotypen 2 und 3) mit einer Interferon-Unverträglichkeit und bei Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, verglichen wurde; 16 % hatten eine Zirrhose; 49 % hatten eine HCV Genotyp 3 Infektion (N=135; [98<sub>Intervention</sub>/37<sub>Placebo</sub>]). Der Anteil der Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und der Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, betrug 9 %, 44 % bzw. 47 %. Die meisten Patienten hatten zuvor keine Behandlung gegen HCV erhalten (81,3 %).

Die HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden in der POSITRON Studie nicht zulassungskonform behandelt. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für HCV Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der POSITRON Studie wurden die HCV Patienten vom Genotyp 3 über 12 behandelt.

Grundsätzlich wird festgestellt, dass in der POSITRON-Studie HCV Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten untersucht wurden. Diese Patienten wurden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als eigenständige Patientengruppe betrachtet. Es wird auch weiterhin nicht die Notwendigkeit gesehen, eine solche Patientengruppe zu definieren. Eine klare Abgrenzung dieser Patientengruppe ist nicht möglich. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung beim Ausmaß des Zusatznutzens für die Genotypen 2 und 3 berücksichtigt. Die POSITRON Studie ist eine placebokontrollierte Studie und somit für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine weitere Berücksichtigung der POSITRON Studie findet deshalb nicht statt.

## **Ausmaß des Zusatznutzens**

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

In den relevanten Teilpopulationen traten keine Todesfälle auf bzw. lagen keine Angaben zu Todesfällen vor.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den RCTs FISSION und POSITRON erhoben. Für die relevante Teilpopulation (jeweils Genotyp 2) liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Aufgrund der deutlich voneinander abweichenden Behandlungszeiten zwischen den beiden Armen der Studie FISSION (Interventionsarm: 12 Wochen, Vergleichsarm: 24 Wochen) und damit verbundenen unterschiedlichen Beobachtungsdauern sowie der offenen Studiendurchführung sind die Daten zur Lebensqualität jedoch selbst bei Vorlage der Daten für die relevante Teilpopulation nur eingeschränkt interpretierbar.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden des Weiteren Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studien NEUTRINO und FUSION gemacht. Für die jeweils relevanten Teilpopulationen liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde von den Patienten selbst berichtet. Die Validität nicht kontrollierter Studien wird für diesen Endpunkt als sehr eingeschränkt eingestuft.

## **Genotyp1 - therapienaiv**

### Morbidität

*dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)*

In der NEUTRINO Studie erreichen unter den HCV Patienten, Genotyp 1 262 von 292 Patienten ein SVR (90 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 80 % und bei Patienten ohne Zirrhose bei 93 %. Bei der differenzierten Betrachtung des Zirrhose-Status (ja/nein) werden sowohl Genotyp 1 als auch Genotyp 4,5,6 Patienten erfasst. Der Anteil der Genotyp 4,5,6 Patienten ist jedoch vergleichsweise gering (35 Patienten). Die SVR Raten der Genotyp 4,5,6 liegen bei 97 % (34/35), Genotyp 4,5,6 – ohne Zirrhose bei 100 % (33/33) und Genotyp 4,5,6 – mit Zirrhose bei 50 % (1/2).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und unter Berücksichtigung der Studiengröße wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer Tripel-Therapie (Proteaseinhibitor plus Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

### Nebenwirkungen

Die in der NEUTRINO Studie erhobenen Nebenwirkungen unter dem Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regime entsprechen in ihrer Art dem Nebenwirkungsprofil eines Ribavirin-Peginterferon Regimes.

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 1 regelhaft mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin plus Peginterferon über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 1 mittels Tripel-Therapie (Proteaseinhibitor plus Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 48 Wochen vorgegeben. Bei Patienten, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 28 bzw. 24 Wochen erwogen werden. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit der Tripel-Therapie, insbesondere die unerwünschten Wirkungen einer Behandlung mit Peginterferon, wird die wesentliche Verkürzung der Therapiedauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapienaiven HCV Patienten mit Genotyp 1 (mit und ohne Zirrhose) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur eine einarmige Studie für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Beschreibung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes vorlag.

## **Genotyp1 - therapieerfahren**

Für die therapieerfahrenen HCV Patienten Genotyp 1 lagen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 1 nicht belegt.

## **Genotyp 2 - therapienaiv**

### Morbidität

*dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)*

Die Population „therapienaive HCV Patienten mit Genotyp 2“ wurde in einer randomisierten, nicht verblindeten, aktiv kontrollierten Studie (FISSION) untersucht. Der Anteil an therapienaiven Patienten mit Genotyp 2, die nach einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ein SVR 24 zeigten, ist signifikant höher als nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa plus Ribavirin (97,1 % versus 76,1 % [RR: 1,28 / 95 % - KI: 1,11; 14,7])

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

### Nebenwirkungen

In der qualitativen Betrachtung traten weniger UEs sowie weniger Abbrüche wegen UEs in der FISSION Studie bei therapienaiven HCV Patienten mit Genotyp 2 auf. In einer gemeinsamen Auswertung der HCV Patienten Genotyp 2 und 3 der FISSION-Studie ist zu erkennen, dass eine qualitative Häufung von Nebenwirkungen wie z.B. grippeähnliche Symptome, Depression, Fieber in der Kontrollgruppe auftritt, die dem Nebenwirkungsprofil von Peginterferon entsprechen.

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 2 (therapienaiv) mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 2 (therapienaiv) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 24 Wochen vorgegeben; bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen erwogen werden.

Durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin wird ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon sieht der G-BA für Sofosbuvir in dieser Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem therapienaiven HCV Patienten Genotyp 2, bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.

## **Genotyp 2 - therapieerfahren**

### Morbidität

*dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)*

In der FUSION Studie erreichen unter den HCV Patienten, Genotyp 2 (therapieerfahren) 32 von 39 Patienten (82,1 %) und in der VALENCE Studie 37 von 41 Patienten ein SVR (90 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 60,0 % (FUSION) bzw. 88 % (VALENCE) sowie bei Patienten ohne Zirrhose bei 89,6 % (FUSION) bzw. bei 91 % (VALENCE).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und des Vorliegens zweier gleichgerichteter Studien wird trotz einarmiger Studien von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

### Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Sovaldi erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 2 (therapieerfahren) mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 2 (therapieerfahren) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 48 Wochen vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin, welches zudem vergleichsweise in einem wesentlich kürzeren Behandlungszyklus angewandt wird, ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem therapieerfahrenen HCV Patienten Genotyp 2, bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens zwei einarmiger Studien für das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin bei therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 2 und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Interferon-freien Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

## **Genotyp 3 - therapienaiv und therapieerfahren (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime)**

### Morbidität

*dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)*

In der VALENCE Studie erreichen unter den HCV Patienten, Genotyp 3 (therapienaiv) 98 von 105 Patienten (93 %) und Genotyp 3 (therapieerfahren) 112 von 145 Patienten ein SVR (77 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 92 % (therapienaiv) bzw. 60 % (therapieerfahren) sowie bei Patienten ohne Zirrhose bei 94 % (therapienaiv) bzw. 85 % (therapieerfahren).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und unter Berücksichtigung der Studiengröße wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

### Nebenwirkungen

Laut Fachinformation kann eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 3 mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen erfolgen.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 3 (therapienaiv) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 24 Wochen vorgegeben; bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen erwogen werden.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 3 (therapieerfahren) ist gemäß Fachinformation eine duale Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) in einem Behandlungszyklus von 48 Wochen durchzuführen.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin, welches zudem bei therapieerfahrenen Patienten vergleichsweise in einem wesentlich kürzeren Behandlungszyklus angewandt wird, ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem HCV Patienten Genotyp 3 (therapienaiv, therapieerfahrenen), bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen für das Sofosbuvir-Ribavirin-Regime bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 3 gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studien für das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 3 und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Interferon-freien Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

### **Genotyp 3 - therapienaiv und therapieerfahren (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime)**

Für HCV Patienten Genotyp 3, die mittels des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime behandelt wurden, lagen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für das Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime bei HCV Patienten mit Genotyp 3 nicht belegt.

### **Genotypen 4,5,6**

#### Morbidität

*dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)*

In der NEUTRINO Studie liegen die SVR Raten der Genotypen 4,5,6 bei 97 % (34/35) sowie 100 % (33/33) für die Genotypen 4,5,6 (ohne Zirrhose) und 50 % (1/2) für die Genotypen 4,5,6 (mit Zirrhose) vor. Die zur Verfügung stehenden Patientenzahlen für diese Genotypen sind sehr gering [Genotyp 4 (N=28), Genotyp 5 (N=1), Genotyp 6 (N=6)]. Eine Aussage zum SVR lässt sich auf Basis dieser Angaben nicht treffen.

Die zur Verfügung stehenden Daten werden nicht als ausreichend betrachtet, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die HCV Patienten mit Genotyp 4,5 und 6 nicht belegt.

### **HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion**

#### Morbidität

*dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)*

In der PHOTON Studie liegen die SVR Raten des Genotyp 1 (therapienaiv), Genotyp 2 (therapienaiv, therapieerfahren) und des Genotyp 3 (therapieerfahren) zwischen 76 % (Genotyp 1, therapienaiv) und 93 % (Genotyp 2, therapieerfahren). Die SVR Raten in Abhängigkeit des Zirrhosestatus (Zirrhose ja/nein) liegen zwischen 60 % (Genotyp 1, therapienaiv, mit Zirrhose) und 100 % (Genotyp 3, therapieerfahren, ohne Zirrhose).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und unter Berücksichtigung der Studiengröße (N=168 [Genotyp 1 (therapienaiv), Genotyp 2 (therapienaiv, therapieerfahren), Genotyp 3 (therapieerfahren)]) wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

#### Nebenwirkungen

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten mit HIV Koinfektion bei Genotyp 1,3,4,5,6 mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin plus Peginterferon über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.



Bei Genotyp 3 ist auch eine Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen möglich.

Bei Genotyp 2 erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten mit HIV Koinfektion mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten mit HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6) (therapienaiv, therapieerfahren) ist gemäß Fachinformation eine duale Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) in einem Behandlungszyklus von 48 Wochen durchzuführen.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch den vergleichsweise wesentlich kürzeren Behandlungszyklus der Sofosbuvir-haltigen Therapieregime sowie durch das Interferon-freie Therapieregime „Sofosbuvir plus Ribavirin“ gegenüber der dualen Therapie ein Vorteil bezüglich der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen gesehen.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit einer HCV/HIV Koinfektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studien für die Patientengruppe HCV/HIV Koinfizierte und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

### **Gesamtbewertung**

Für **therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)** liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon + Ribavirin] hinsichtlich der Therapieeffekte auf Morbidität vor. Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin gegenüber Peginterferon plus Ribavirin zu einer signifikanten Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens führt. Dies wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen durch das Interferon-freie Therapieregime (Sofosbuvir plus Ribavirin) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.

Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor für die relevante Teilpopulation vor. In der Studie traten in der relevante Teilpopulation keine Todesfälle auf.

Des Weiteren liegen zu den folgenden Patientengruppen nicht kontrollierte (einarmige) Studien vor:

- **therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)**
- **therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)**
- **therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)**
- **therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin)**
- **Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6)**

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2 Kapitel § 13 Abs.2 VerfO).

Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Sofosbuvir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 16 bis 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression<sup>2</sup>. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA - in Übereinstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden

---

<sup>2</sup>European Assessment report Sovaldi®, 21 November 2013, S. 10

einarmigen Studien unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches als verwertbare Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit den vorliegenden einarmigen Studien der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Therapieregime von Sofosbuvir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.

Die Sofosbuvir-haltigen Regime führen zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime) oder es besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime) gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.

Insgesamt wird der Zusatznutzen als gering bewertet. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wird insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Sofosbuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

Für die Patientengruppen:

- **therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)**
- **therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa)**
- **therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)**

liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.

### Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend; die vom G-BA getroffenen Feststellungen gehen insoweit lediglich von einem Anhaltspunkt für das Vorliegen eines Zusatznutzens aus. Um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass ein Zusatznutzen von Sofosbuvir im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als wissenschaftlich belegt angesehen werden kann, ist die Vorlage von weiterem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial erforderlich.

Die Datengrundlage der Zusatznutzen-Ergebnisse in den Patientengruppen HCV Patienten mit Genotyp 1 (therapienaiv); Genotyp 2 (therapieerfahren); Genotyp 3 (therapienaiv und therapieerfahren) sowie Patienten mit einer HIV Koinfektion sind unkontrollierte, einarmige Studien im Vergleich mit historischen Kontrollen. Diese Datengrundlage hat eine Reihe von methodischen Limitationen, die zu einer niedrigen Aussagesicherheit der Zusatznutzen-Ergebnisse führt.

Des Weiteren liegen keine aussagekräftigen Daten bezüglich des Endpunktes Lebensqualität vor.

Der G-BA erwartet daher weitere Daten insbesondere zur Bewertung des historischen Vergleichs zum SVR und zu den Nebenwirkungen sowie Daten zu dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zudem erwartet der G-BA Daten aus dem Einsatz von Sofosbuvir in der Versorgung bezüglich des Erreichens und Haltens des Endpunktes Virusfreiheit sowie der Art und Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung unter Berücksichtigung einer differenzierten Betrachtung einzelner Patientengruppen (wie z.B. Genotypen, Zirrhosestatus, Status der Vorbehandlung, Ko-Infektionen, Ausgangsviruslast). Insbesondere die Nachhaltigkeit des virologischen Ansprechens nach Therapieende sollte in einer ausreichend großen repräsentativen Population und über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Im Rahmen dieser Beobachtung soll auch das Auftreten und ggf. Fortschreiten von Folgekomplikationen mit erfasst werden.

Der G-BA hält eine Befristung des Zusatznutzens auf 2 Jahre für adäquat.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgend wird eine relevante GKV-Population von 58.676.105 Versicherten (Erwachsenen) zugrunde gelegt. Des Weiteren wird für die Allgemeinbevölkerung für die chronische Hepatitis C Infektion eine Prävalenzrate von 0,5 % (diagnostizierte und nicht diagnostizierte Fälle) angenommen. Daraus resultiert die Anzahl von 293.381 GKV-Versicherten mit Hepatitis C. Jedoch können nur diagnostizierte Patienten einer Behandlung zugeführt werden.

Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ (für Deutschland) liegen nicht vor. Das Robert Koch Institut geht davon aus, dass nur ca. 20-30 % der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind<sup>3;4</sup>. In der Literatur findet man des Weiteren Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland<sup>5</sup>. Eine Analyse von Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69 %<sup>6;7</sup> diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierte chronische Hepatitis C Infektion für Deutschland angenommen.

Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen 1 bis 6 sowie der Anzahl von Patienten mit Zirrhose oder HCV/HIV-Koinfektionen wurde die Arbeit von Hüppe et al.<sup>8</sup> berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; GT 2 - 6,9 %; GT 3 – 28,0 %; GT 4 - 3,2 %; GT 5,6 - 0,1 %; Patienten mit Zirrhose 3,6 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %).

Im Beschluss zu Sofosbuvir erfolgt eine Betrachtung des Zusatznutzens für Genotyp 1 und 2 jeweils getrennt nach dem Status „therapieerfahren“ und „therapienaiv“. Hinsichtlich der Verteilung therapieerfahrener und therapienaiver HCV Patienten innerhalb eines Genotyps liegen keine repräsentativen Studien vor.

Zum Verhältnis der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 1 wurde bereits eine Feststellung in den Beschlüssen zu Boceprevir (Beschlussfassung 01.03.2012) und Telaprevir (Beschlussfassung 29.03.2012) getroffen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen zeigen kein einheitliches Bild bezüglich der Verteilung der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten. Eine Änderung der in den Beschlüssen zu Boceprevir und Telaprevir bei HCV Patienten, Genotyp 1 getroffenen Annahmen wird nicht als gerechtfertigt angesehen.

Das vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Verhältnis von 30 % therapieerfahrenen und 70 % therapienaiven Patienten wird für den Genotyp 2 übernommen. Für dieses Verhältnis wird jedoch eine große Unsicherheit aufgrund der Heterogenität der Angaben in den einzelnen Publikationen gesehen.

---

<sup>3</sup> ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2009. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008.

<sup>4</sup> SCHREIER, E. et al.; 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

<sup>5</sup> CORNBERG, M., et al., S. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int, 31 Suppl 2, 30-60.

<sup>6</sup> TOMCZKOWSKI, J., et al.; 2010a. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Poster presented at the ISPOR 13th Annual European Congress Prague.

<sup>7</sup> TOMCZKOWSKI, J. et al.; 2010b. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Abstract at the ISPOR13th annual european congress. Value in Health, 13, A440.

<sup>8</sup> HÜPPE, D., et al. 2008. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Z Gastroenterol, 46, 34-44.

Im Beschluss zu Sofosbuvir findet eine getrennte Betrachtung des Zusatznutzens für therapienaive und therapieerfahrene HCV Patienten vom Genotyp 3 bezüglich der Sofosbuvir-haltigen Therapieregime statt (die Kombination „Sofosbuvir + Peginterferon alfa + Ribavirin“ sowie die Kombination „Sofosbuvir + Ribavirin“). Da keine Informationen zur zukünftigen Verteilung der Anwendung der Sofosbuvir-haltigen Therapieregime vorliegen, erfolgt eine Angabe der Patientenzahlen für „therapienaive und therapieerfahrene HCV Patienten vom Genotyp 3“.

Insbesondere Aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Größenordnung diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Angaben möglich sein.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sovaldi® (Wirkstoff: Sofosbuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virus Infektion erfahrenen Ärzten erfolgen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2014).

Dem G-BA sind keine belastbaren Daten bezüglich der Häufigkeit der Anwendung der Therapieregime in den Gruppen der therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C bekannt. Eine nach diesem Kriterium gewichtete Kostenberechnung wurde deshalb nicht vorgenommen.

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt. Für Ribavirin wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag gewählt (ausgenommen Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Genotyp 2 und 3). In der Fachinformation zu Copegus® (Stand Juli 2012) wird eine Dosierungsempfehlung von 1000 mg pro Tag für Personen < 75 kg angegeben. In den Fachinformationen von Rebetol® (Stand April 2014) oder Ribavirin-ratiopharm (Stand: Mai 2012) wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von 65 bis 80 kg empfohlen. Eine Dosierung von 1000 mg pro Tag als Berechnungsgrundlage - auch unter Berücksichtigung des Mikrozensus - wird als adäquat angesehen.

In der Fachinformation zu Copegus® (Stand Juli 2012) wird für die Genotypen 2 und 3 unabhängig vom Gewicht für die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin eine Dosierungsempfehlung von 800 mg pro Tag angegeben.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet. Die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Therapieregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

In den Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden bei der Beschreibung der Therapiedauer Abbruchregeln oder Hinweise für ein frühzeitiges Therapieansprechen formuliert, die eine Bestimmung des HCV-RNA Spiegels erfordern. Die dadurch zusätzlich entstehenden Kosten werden als notwendige GKV-Leistung abgebildet.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 14. Juni 2013 eingegangen am 17. Juni 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das Beratungsgespräch fand am 7. August 2013 statt. Im Nachgang zu dem stattgefundenen Beratungsgespräch zu Sofosbuvir fand ein weiterer Fachaustausch zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem G-BA statt. In der Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel am 27. August 2013 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie final festgelegt und dem pharmazeutischen Unternehmer als Nachtrag zur Niederschrift mitgeteilt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. November 2013 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. In der Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel am 10. Dezember 2013 wurde die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Dezember 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 17. Januar 2014 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsverfahrens

gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Sofosbuvir ist der 1. Februar 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Januar 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sofosbuvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2014 statt.

Mit Schreiben vom 16. Juni 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Juni 2014 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2013 27. August 2013	Bestimmung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2013	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Juni 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung. Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen.
AG § 35a	17. Juni 2014 1. Juli 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens



Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	17. Juli 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken