



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/Velpatasvir

Vom 5. Januar 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	19
2.4 Therapiekosten	20
3. Bürokratiekosten	25
4. Verfahrensablauf	25

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 die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir ist der 15. Juli 2016. 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 13. Juli 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA (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/Velpatasvir 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 des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) gemäß Fachinformation

Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir oder die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin).

b) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir.

c) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin.

d) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin.

e) Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 4:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir oder die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin.

f) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir.

g) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5 oder 6:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir.

h) Patienten mit dekomensierter Zirrhose, Genotyp 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin.

i) Patienten mit dekomensierter Zirrhose, Genotyp 2, 3, 4, 5 oder 6:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care.

Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1 bis 6) stehen Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b (jeweils in Kombination mit Ribavirin oder als Monotherapie) und Ribavirin zur Verfügung. Der Proteaseinhibitor Boceprevir (in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) besitzt eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1. Die Zulassung des Proteaseinhibitors Telaprevir bestand bis September 2016 und wurde nicht verlängert. Im Januar 2014 erhielten Sofosbuvir und im Mai 2014 Simeprevir die Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa bzw. Ribavirin (Empfehlungen für Behandlungsregime laut Fachinformationen – Simeprevir: Genotyp 1 und 4; Sofosbuvir: Genotyp 1 bis 6). Im August 2014 erhielt Daclatasvir eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Behandlungsregime – Genotyp 1, 3, 4; in Kombination mit Sofosbuvir, Sofosbuvir plus Ribavirin sowie Peginterferon alfa plus Ribavirin) und im November 2014 die fixe Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsregime – Genotyp 1, 3, 4, 5 oder 6; ggf. in Kombination mit Ribavirin). Im Januar 2015 erhielten Dasabuvir und die fixe Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Behandlungsregime – Genotyp 1: Kombination der Präparate ggf. plus Ribavirin; Genotyp 4 Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin). Die Kombination Elbasvir/Grazoprevir wurde im Juli 2016 (Behandlungsregime – Genotypen 1 und 4, ggf. in Kombination mit Ribavirin) zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der chronischen Hepatitis C“ 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.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Sofosbuvir vom 17. Juli 2014.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Simeprevir vom 20. November 2014.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Daclatasvir vom 19. Februar 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Mai 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dasabuvir vom 16. Juli 2015.

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir vom 16. Juli 2015.

Für die Proteaseinhibitoren Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir, für die Polymerase-Inhibitoren Sofosbuvir, Dasabuvir und den NS5A-Inhibitor Daclatasvir sowie für die Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir wurden Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V durchgeführt.

Die Beschlüsse zu Boceprevir und Telaprevir stellen im Ergebnis einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest (Boceprevir bzw. Telaprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin, Genotyp 1).

Der Beschluss zu Sofosbuvir stellt im Ergebnis für therapienaive CHC-Patienten vom Genotyp 1 und für Patienten mit einer HCV/humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion (jeweils Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) und für therapienaive/therapieerfahrene HCV-Patienten vom Genotyp 3 (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin) einen geringen Zusatznutzen fest. Für Patienten vom Genotyp 2 stellt der Beschluss für therapienaive einen beträchtlichen und für therapieerfahrene einen geringen Zusatznutzen fest.

Der Beschluss zu Simeprevir stellt im Ergebnis einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven sowie therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4) und Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion ohne Zirrhose (jeweils Simeprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) fest.

Der Beschluss zu Daclatasvir zeigt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten ohne Zirrhose (Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten (Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin, Genotyp 4).

Der Beschluss zu Ledipasvir/Sofosbuvir stellt im Ergebnis einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp-4-Infektion (Ledipasvir/Sofosbuvir) fest. Für HCV-Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose liegt bei Genotyp-1-Infektion ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor (Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin); für Patienten mit dekompensierter Zirrhose bei Genotyp-4-Infektion konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Empfehlungen der Behandlungsregime für die Genotypen 5 und 6 sowie für Kombinationstherapien mit Ribavirin wurden erst zeitlich nach der Beschlussfassung in die Fachinformation aufgenommen. Da es sich nicht um Änderungen des Typs 2 nach Anhang 2 Nr. 2 Buchst. a der Verordnung EG/1234/2008 und somit nicht um ein neues Anwendungsgebiet gemäß 5. Kapitel § 2 Abs. 2 S. 1 VerfO handelte, waren diese Therapieregime nicht gesondert zu bewerten.

Die Beschlüsse zu Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir stellen im Ergebnis für therapienaive und therapieerfahrene HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Für therapienaive und therapieerfahrene CHC-Patienten mit Zirrhose (Genotyp 1) und für Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor (jeweils Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ggf. plus Ribavirin).

Der Beschluss zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zeigt zudem einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 4; Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin).

- zu 4. Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt ist. In den aktuellen Leitlinien werden Empfehlungen für die seit 2014 zugelassenen „direct-acting antiviral agents“ (DAA) ausgesprochen. Hier ist zunehmend ein Verdrängen der älteren Therapiestandards zugunsten der neuen Wirkstoffe bemerkbar. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander sowie gegenüber den etablierten Therapien wird bisher nicht als abgeschlossen angesehen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Aus diesem Grund, sowie auf Basis der in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen vorgetragene Argumente, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Infektionen mit Genotyp 5 oder 6 (Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) gegenüber der ursprünglichen Festlegung angepasst. Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien der weiteren Patientengruppen werden diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen festgestellt hat. Sofern in den Beschlüssen bei den entsprechenden Patientengruppen für Wirkstoffe/Behandlungsregime ein unterschiedliches Ausmaß (beträchtlich vs. gering) des Zusatznutzens ausgesprochen wurde, werden die Wirkstoffe/Behandlungsregime bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, für die eine höhere Zusatznutzenkategorie vorliegt.

Die dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde gewählt, um eine einheitliche Bewertung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in diesem Therapiegebiet zu gewährleisten. Vor dem Hintergrund der Dynamik – sowohl in der Verfügbarkeit neuer Arzneimittel als auch daraus resultierend in den Leitlinienempfehlungen – bezüglich der Behandlungsoptionen der chronischen Hepatitis C wird es zum gegenwärtigen Zeitpunkt als vertretbar angesehen, die oben genannten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir wie folgt bewertet:

Gemäß Fachinformation (Stand Juli 2016) kommt Epclusa® für Patienten mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion aller Virusgenotypen in Betracht, einschließlich Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Zirrhose (Abschnitt 4.2; Tabelle 1).

Die chronische Hepatitis C ist eine Viruserkrankung, in deren Verlauf es zu schweren Leberschädigungen wie Leberzirrhose oder hepatozelluläres Karzinom kommen kann. Es

liegen unterschiedliche Genotypen vor, die aufgrund der sich unterscheidenden jeweiligen Standardtherapie wertungsrelevant sind. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen nach Zirrhosestatus (keine, kompensierte oder dekomensierte Zirrhose) betrachtet.

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Interimsauswertungen der randomisierten vergleichenden Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3, historische Vergleiche (nicht adjustierte indirekte Vergleiche) unter Einbeziehung einzelner Studienarme sowie nichtvergleichende Daten vorgelegt.

Die finalen Berichte der Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3, datiert vom 25. Januar 2016 bzw. 3. März 2016, reichte der pharmazeutische Unternehmer erst mit seiner Stellungnahme im Stellungnahmeverfahren nach 5. Kapitel § 19 VerFO ein. Eine zusätzliche Bewertung von im Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten ist gemäß der Verfahrensordnung nur dann vorgesehen, wenn es sich um Gesichtspunkte der Nutzenbewertung, insbesondere neuere wissenschaftliche Erkenntnisse, handelt, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben (5. Kapitel § 19 Abs. 2 S. 4 Nr. 1 VerFO), deren Verfügbarkeit zum Termin des Verfahrensbeginns also objektiv nicht gegeben ist. Zudem bestimmt § 4 Abs.4 Satz 1 AM-NutzenV, dass der G-BA nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat. Zwar wies der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier auf die Nichtverfügbarkeit der abschließenden Unterlagen hin. Da der pharmazeutische Unternehmer selbst der Sponsor der Studien ist, kann jedoch unterstellt werden, dass ihm die finalen Berichte zu Verfahrensbeginn tatsächlich vorlagen. Es ist nicht ersichtlich, inwieweit diese Berichtsversionen tatsächlich nicht zum für die Dossiereinreichung maßgeblichen Zeitpunkt (15. Juli 2016) vorgelegt werden konnten. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass die Daten auch schon zu einem früheren Zeitpunkt hätten vorgelegt werden können. Mithin können die Daten als verfristet eingereicht angesehen werden. Die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der finalen Berichte konnten in der Nutzenbewertung daher nicht mehr berücksichtigt werden.

Des Weiteren wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ein Bericht der Studie ASTRAL-5 zur Einschätzung des Zusatznutzens bei HIV-Koinfizierten Patienten eingereicht.

In den Studien werden Endpunkte der Morbidität, wie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response), die Lebensqualität sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) untersucht. Das SVR, die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von UE sind grundsätzlich patientenrelevant.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die schweren UE (SUE) und die UE, die zum Therapieabbruch führten, herangezogen. Zusätzlich betrachtet der pharmazeutische Unternehmer den Endpunkt „schwere UE (Grad ≥ 3)“. Dieser kann in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt werden, da die Beurteilung anhand der „Gilead Grading Scale für Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ vorgenommen wird, deren Validität für das Krankheitsbild chronische Hepatitis C unklar ist. Die genannte Skala beruht auf der DAIDS-Skala, die zur Einteilung von Schweregraden von UE bei Erwachsenen und Kindern für das Krankheitsbild HIV entwickelt wurde. Der Endpunkt „Gesamtrate der UE“ wird ergänzend dargestellt, ist jedoch nicht bewertungsrelevant, da die Operationalisierung der Nebenwirkungen Ereignisse beinhaltet, die nicht patientenrelevant sind.

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird die Auswertung des Fragebogens SF-36 (Short Form 36-Health Survey) für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet zusätzlich die Instrumente CLDQ-HCV (HCV-Version des Fragebogens Chronic Liver Disease Questionnaire), FACIT-F (Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue Subskala) und WPAI Hepatitis C

(HCV-spezifische Version des Work Productivity and Activity Impairment Fragebogens). Diese Instrumente können für die Bewertung nicht herangezogen werden. Die Validität des CLDQ-HCV ist nicht abschließend belegt. Der FACIT-F wurde ursprünglich für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt und validiert, eine Validierung für Patienten mit CHC liegt nicht vor. Die Auswertung von Arbeitsausfällen und beruflichen Einschränkungen durch den WPAI Hepatitis C ist für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ausreichend, zudem fehlen auch hier Angaben zur Validität.

Es folgt eine Betrachtung der jeweiligen Nachweise in den einzelnen Patientengruppen.

a) Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 1:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vor. Für Sofosbuvir/Velpatasvir wurden Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der Studien ASTRAL-1, GS-US-342-0102 und GS-US-342-0109 mit insgesamt 301 Patienten berücksichtigt.

Bei der Studie ASTRAL-1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Sofosbuvir/Velpatasvir (12 Wochen) mit Placebo bei therapienaiven und therapieerfahrenen Erwachsenen mit HCV-Infektion von Genotyp 1, 2, 4, 5, 6 oder von nicht ermittelbarem Genotyp, jeweils ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Die Studie wurde an 81 Studienzentren in Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, in den USA und im Vereinigten Königreich durchgeführt. Bei der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation handelt es sich um Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose (n=255).

Die Studie GS-US-342-0102 wurde an 48 Zentren in den USA durchgeführt. Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie zum Vergleich verschiedener Behandlungsregime von Sofosbuvir/Velpatasvir (8 bzw. 12 Wochen) bei therapienaiven Erwachsenen mit HCV-Infektion von Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose. Bei der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation handelt es sich um Patienten mit Genotyp 1 mit 12-wöchiger Therapie (n=28).

Die Studie GS-US-342-0109 wurde an 58 Zentren in Australien, Neuseeland und den USA durchgeführt. Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie zum Vergleich verschiedener Behandlungsregime von Sofosbuvir/Velpatasvir (12 Wochen) bei therapieerfahrenen Erwachsenen mit HCV-Infektion von Genotyp 1 oder 3, jeweils ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Bei der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation handelt es sich um Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose (n=18).

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (12-wöchige Therapie) wurden Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der randomisierten, offenen Studien ION-1 (n=176), ION-2 (n=87), ION-3 (n=216), LONESTAR (n=27) und GS-US-337-0113 (n=117) mit insgesamt 623 Patienten für den indirekten Vergleich verwendet. Die gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir (Stand: Juli 2016) ebenfalls mögliche 8-wöchige (bei therapienaiven Patienten) bzw. 24-wöchige (bei vorbehandelten Patienten) Therapieoption wurde für diesen Vergleich nicht berücksichtigt.

Mortalität und Morbidität

Für die im historischen Vergleich ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte der Mortalität und Morbidität (dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende [SVR12]) liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Lebensqualität

Eine Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im indirekten Vergleich nicht vorgenommen. Es liegen keine bewertungsrelevanten Daten zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Für SUE und Therapieabbruch wegen UE liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Gesamtbewertung

In der Gesamtbetrachtung lässt sich für diese Patientengruppe kein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir feststellen.

b) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht adjustierten historischen Vergleich vor. Für Sofosbuvir/Velpatasvir wurden Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der Studien ASTRAL-1 und GS-US-342-0109 mit insgesamt 80 Patienten berücksichtigt.

Bei der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation der Studien ASTRAL-1 und GS-US-342-0109 (Beschreibung siehe jeweils unter a)) handelt es sich um Patienten mit Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (n=73 aus ASTRAL-1; n=7 aus GS-US-342-0109).

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (24-wöchige Therapie) wurden Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der randomisierten, offenen Studien ION-1 (n=33), ION-2 (n=22) und SIRIUS (n=77, bzw. n=78 für die Analyse der UE) mit insgesamt 132 Patienten für den indirekten Vergleich verwendet.

Im indirekten Vergleich werden Patienten 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt, während Patienten mit Ledipasvir/Sofosbuvir 24 Wochen behandelt werden. Aufgrund der einheitlichen Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen in den Studien ergeben sich für die beiden Behandlungsoptionen unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer Differenz von 12 Wochen. Das hat zur Folge, dass insbesondere die Effektschätzungen für Mortalität und UE zuungunsten der Vergleichstherapie verzerrt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass allein infolge der längeren Beobachtungsdauer mehr Ereignisse unter der Vergleichstherapie festgestellt werden. Historische Vergleiche weisen grundsätzlich eine erhöhte Ergebnisunsicherheit auf, die im vorliegenden Fall durch die Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer noch vergrößert wird.

Mortalität und Morbidität

Für die im historischen Vergleich ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte der Mortalität und Morbidität (dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende [SVR12]) liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Lebensqualität

Eine Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im indirekten Vergleich nicht vorgenommen. Es liegen keine bewertungsrelevanten Daten zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Für SUE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einem relativen Risiko von 0,06 (Konfidenzintervall nicht sinnvoll berechenbar) mit $p=0,004$, der auf 0 Patienten mit Ereignis für Sofosbuvir/Velpatasvir und 13 (9,8%) Patienten für Ledipasvir/Sofosbuvir beruht. Aufgrund des nichtadjustierten indirekten Vergleichs und der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer ist die Unsicherheit jedoch als so hoch einzuschätzen, dass sich für diesen Endpunkt nicht mit hinreichender Sicherheit das Vorliegen eines relevanten Effekts zugunsten von Sofosbuvir/Velpatasvir angenommen werden kann.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Gesamtbewertung

Auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleichs kann kein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

c) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Gruppe der Patienten mit einer HCV-Infektion von Genotyp 2 zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse einer Interimsauswertung der Studie ASTRAL-2 heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene und vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte Studie, die an 51 Studienzentren in den USA durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene, therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (etwa 20% der Studienpopulation konnte eine kompensierte Zirrhose haben). Die 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir ($n=135$) wurde mit einer 12-wöchigen Therapie von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin ($n=134$) verglichen. Dosierung und Art der Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe entsprachen jeweils der Zulassung, jedoch wird die ebenfalls mögliche 24-wöchige Therapie von Sofosbuvir plus Ribavirin nicht betrachtet. Die Nachbeobachtungszeit umfasste bis zu 24 Wochen, bzw. zur Erfassung von UE bis zu 30 Tage, wobei in den Interimsbericht nur die Ergebnisse zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapieende eingegangen sind.

Mortalität

In der Gruppe mit Sofosbuvir/Velpatasvir-Behandlung traten zwei Todesfälle auf, in der Vergleichsgruppe keine. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder einen größeren Schaden.

Morbidität

Für das SVR12 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied (relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall] von 1,06 [1,01; 1,11] mit $p=0,018$) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sofosbuvir/Velpatasvir vor. Die beobachtete Effektmodifikation durch das Geschlecht wird nicht als bewertungsrelevant eingeschätzt. Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR mit einer absoluten Risikoreduktion von 5,4% (99,3% vs. 93,9%) wird ein geringer Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Lebensqualität

Die Auswertungen des SF-36 zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

Für SUE und Therapieabbruch wegen UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Von den spezifischen UE werden Ermüdung, psychiatrische Erkrankungen (umfasst auch den vom pharmazeutischen Unternehmer separat betrachteten Endpunkt Schlaflosigkeit) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes als patientenrelevant bewertet. Der vom pharmazeutischen Unternehmer ebenfalls betrachtete Endpunkt Anämie wird nicht berücksichtigt, da er Ereignisse umfassen kann, die ausschließlich über Laborparameter erhoben werden, sodass die Patientenrelevanz unklar bleibt.

Für das UE Ermüdung ergibt sich eine absolute Risikoreduktion von 20,7% zugunsten von Sofosbuvir/Velpatasvir (relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall] von 0,42 [0,26; 0,67] mit $p<0,001$). Aufgrund der Operationalisierung dieses Endpunkts ist der Schweregrad nicht feststellbar, die klinische Relevanz des Unterschieds lässt sich daher nicht mit der erforderlichen Sicherheit abschließend beurteilen. Das Ausmaß des Zusatznutzens, der sich durch unter Sofosbuvir/Velpatasvir statistisch signifikant seltener auftretende psychiatrische Erkrankungen ergibt, wird als gering eingeschätzt. Der statistisch signifikante Unterschied des Auftretens von „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ zwischen den Behandlungsgruppen wird nur als geringfügig eingeschätzt.

Gesamtbewertung

Aus der Betrachtung der einzelnen Endpunkte SVR12 und psychiatrische Erkrankungen lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Zusatznutzen ableiten.

Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 AMNutzV unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung, des therapeutischen Ziels der Erkrankung insgesamt als gering.

Aussagesicherheit

Die Aussagekraft ist durch die Nichtberücksichtigung der 24-wöchigen Vergleichstherapie eingeschränkt. Da in die Studie überwiegend Patienten mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigen Ansprechraten auf Interferon-

haltige Therapien assoziiert waren (z.B. hohe Ausgangsviruslast), eingeschlossen wurden, für die gemäß Fachinformation von Sofosbuvir eine Behandlung über 24 Wochen erwogen werden kann, können die Effekte der Vergleichstherapie potenziell falsch geschätzt werden.

Bei der Gesamtbewertung der Ergebnisse kann nicht unberücksichtigt bleiben, dass vom pharmazeutischen Unternehmer für diese Patientengruppe im Dossier lediglich ein Zwischenbericht und nicht der finale Bericht vorgelegt wurde (s.o.). Weitere Studiendaten, insbesondere die eines Datenschnitts mit dem Beobachtungszeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende, konnten dadurch nicht ausgewertet werden. Eine Verbesserung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage des betrachteten Endpunktes SVR im weiteren Verlauf der Studie, im Sinne einer deutlichen Vergrößerung der Differenz des SVR, ist nicht plausibel. Demgegenüber ist das abschließende Ergebnis der Auswertung der Nebenwirkungen schwieriger einzuschätzen.

Insgesamt können aus der Studie ASTRAL-2 daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

d) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Gruppe der Patienten mit einer HCV-Infektion von Genotyp 3 zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens die Ergebnisse einer Interimsauswertung der Studie ASTRAL-3 heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene und vom pharmazeutischen Unternehmer gesponserte Studie, die an 76 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, in den USA und im Vereinigten Königreich durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene, therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (etwa 20% der Studienpopulation konnte eine kompensierte Zirrhose haben). Die 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir (n=278) wurde mit einer 24-wöchigen Therapie von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (n=280) verglichen. Dosierung und Art der Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe entsprachen jeweils der Zulassung, jedoch wird die ebenfalls mögliche 12-wöchige Therapie von Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin nicht betrachtet. Die Nachbeobachtungszeit umfasste bis zu 24 Wochen, bzw. zur Erfassung von UE bis zu 30 Tage, wobei in den Interimsbericht nur die Ergebnisse zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapieende eingegangen sind. Die unterschiedlichen Behandlungszeiten bedingen eine unterschiedliche Gesamtbeobachtungszeit der beiden Gruppen mit einer Differenz von 12 Wochen.

Mortalität

In der Gruppe mit Sofosbuvir/Velpatasvir-Behandlung traten keine Todesfälle auf, in der Vergleichsgruppe drei. Das Ergebnis ist aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht abschließend interpretierbar. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Morbidität

Für das SVR12 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied (relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall] von 1,19 [1,11; 1,26] mit $p < 0,001$) mit einer absoluten Risikoreduktion von

14,9% (95,3% vs. 80,4%) zugunsten von Sofosbuvir/Velpatasvir vor. Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36-Fragebogen) sind aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiträume (Behandlung plus Nachbeobachtung) nicht sinnvoll interpretierbar. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

Die Daten erlauben aufgrund der unterschiedlichen Gesamtbeobachtungszeiträume keine abschließende Interpretation der Endpunkte UE (einschließlich spezifischer UE) und SUE.

Im Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sofosbuvir/Velpatasvir (relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall] von 0,05 [0,00; 0,89] mit $p < 0,042$; absolute Risikoreduktion 3,3%). Aufgrund der Patientenrelevanz des Endpunkts Therapieabbruch aufgrund von UE sowie der Ausprägung der Effektstärke wird ein geringer Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Gesamtbewertung

Aus der Betrachtung der einzelnen Endpunkte SVR12 und Therapieabbruch aufgrund von UE lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Zusatznutzen ableiten.

Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 AMNutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Erkrankung insgesamt als beträchtlich.

Aussagesicherheit

Der Endpunkt Therapieabbruch wegen UE wird als verzerrt angesehen, da es sich um einen subjektiven Endpunkt handelt, der für die Nutzenbewertung relevant ist, bei offenem Studiendesign jedoch als potenziell verzerrt einzustufen ist.

Bei der Gesamtbewertung der Ergebnisse kann nicht unberücksichtigt bleiben, dass vom pharmazeutischen Unternehmer für diese Patientengruppe im Dossier lediglich ein Zwischenbericht und nicht der finale Bericht vorgelegt wurde (s.o.). Weitere Studiendaten, insbesondere die eines Datenschnitts mit dem Beobachtungszeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende, konnten dadurch nicht ausgewertet werden. Eine Verbesserung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage des betrachteten Endpunktes SVR im weiteren Verlauf der Studie, im Sinne einer deutlichen Vergrößerung der Differenz des SVR, ist nicht plausibel. Demgegenüber ist das abschließende Ergebnis der Auswertung der Nebenwirkungen schwieriger einzuschätzen.

Insgesamt können aus der Studie ASTRAL-3 daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

e) Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 4:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht adjustierten historischen Vergleich vor. Für Sofosbuvir/Velpatasvir wurden Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der Studien ASTRAL-1 und GS-US-342-0102 mit insgesamt 96 Patienten berücksichtigt.

Bei der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation der Studien ASTRAL-1 und GS-US-342-0102 (Beschreibung siehe jeweils unter a)) handelt es sich um Patienten mit Genotyp 4 ohne Zirrhose (n=89 aus ASTRAL-1; n=7 aus GS-US-342-0102).

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (12-wöchige Therapie) wurde eine Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der randomisierten, offenen Studie PEARL-1 Substudie 1 mit insgesamt 91 Patienten für den indirekten Vergleich verwendet.

Mortalität und Morbidität

Für die im historischen Vergleich ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte der Mortalität und Morbidität (SVR12) liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Lebensqualität

Eine Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im indirekten Vergleich nicht vorgenommen. Es liegen keine bewertungsrelevanten Daten zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Für SUE und Therapieabbruch wegen UE liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Gesamtbewertung

In der Gesamtbetrachtung lässt sich für diese Patientengruppe kein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin feststellen.

f) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer Teilpopulation eines Behandlungsarmes der Studie ASTRAL-1 (Beschreibung siehe unter a)) mit insgesamt 27 Patienten vor. Zur Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir werden keine Daten vorgelegt.

Auf Basis der nichtvergleichenden Daten kann kein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet werden. Für die kürzere Therapiedauer von 12 Wochen im Gegensatz zu 24 Wochen, wie sie für diese Patientengruppe gemäß Fachinformation unter Ledipasvir/Sofosbuvir notwendig sind, kann ohne vergleichende Auswertungen patientenrelevanter Endpunkte (z.B. Vermeidung von UE) nicht *per se* ein Zusatznutzen angenommen werden. Dies gilt insbesondere für den

Vergleich verschiedener direkt-antiviraler Therapieregime untereinander, da sich durch die relative Neuartigkeit der Substanzen noch keine abschließende Einschätzung hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils etabliert hat. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

g) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5 oder Genotyp 6:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten von Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der Studien ASTRAL-1 und GS-US-342-102 (Beschreibung siehe unter a)) mit insgesamt 81 (Genotyp 5: n=35 aus ASTRAL-1; Genotyp 6: n=41 aus ASTRAL-1 und n=5 aus GS-US-342-102) Patienten vor. Es werden keine vergleichenden Daten zur Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir vorgelegt.

Auf Basis der nichtvergleichenden Daten kann kein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet werden. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

h) Patienten mit dekomensierter Zirrhose, Genotyp 1:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht adjustierten historischen Vergleich vor. Für Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin wurde eine Teilpopulationen eines Behandlungsarmes der Studie ASTRAL-4 mit insgesamt 68 Patienten berücksichtigt.

Die Studie ASTRAL-4 wurde an 47 Zentren in den USA durchgeführt. Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie zum Vergleich verschiedener Sofosbuvir/Velpatasvir-Therapieregime bei therapienaiven und therapieerfahrenen Erwachsenen mit HCV-Infektion von Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, jeweils mit dekomensierter Zirrhose (Child-Pugh-Turcotte-[CPT]-Klasse B). Bei der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation handelt es sich um Patienten mit Genotyp 1 (n=68), die über 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin erhielten.

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin (12-wöchige Therapie) wurden eine Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der Studien SOLAR-1 (Kohorte A) und SOLAR-2 (Kohorte A) mit insgesamt n=58 Patienten (n=53 für die Auswertung der SVR12, da Patienten ausgeschlossen werden, die ein Lebertransplantat erhielten) für den indirekten Vergleich verwendet.

Mortalität und Morbidität

Für die im historischen Vergleich ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte der Mortalität und Morbidität (SVR12) liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Lebensqualität

Eine Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im indirekten Vergleich nicht vorgenommen. Es liegen keine bewertungsrelevanten Daten zur Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Für SUE liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE ergibt sich laut pharmazeutischem Unternehmer ein relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall] von 7,68 [1,00; 58,80] mit $p=0,0498$. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis nicht adjustierter indirekter Vergleiche sind allenfalls bei Vorliegen dramatischer Effekte möglich, bei denen ausgeschlossen werden kann, dass sie auf einer systematischen Verzerrung beruhen. Dies wird durch den beobachteten Effekt nicht erreicht. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Gesamtbewertung

In der Gesamtbetrachtung lässt sich für diese Patientengruppe kein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin feststellen.

i) Patienten mit dekompenzierter Zirrhose, Genotyp 2, 3, 4, 5 oder 6:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin gegenüber Best Supportive Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten von Teilpopulationen einzelner Behandlungsarme der Studien ASTRAL-4 (Beschreibung siehe unter h)) mit insgesamt 19 (Genotyp 2: $n=4$; Genotyp 3: $n=13$; Genotyp 4: $n=2$) Patienten vor. Es werden keine vergleichenden Daten zur Vergleichstherapie Best Supportive Care vorgelegt. Patienten mit einer Infektion von Genotyp 5 oder 6 oder Patienten mit einer Leberzirrhose der CPT-Klasse C wurden in dieser Studie nicht untersucht.

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. Demgegenüber kann es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2. Kapitel § 13 Abs. 2 VerfO).

Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können im vorliegenden Fall als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie Leberzirrhose und Leberzellkarzinom kommen kann. Aufgrund der erreichten Größenordnung des SVR12 wird trotz des Vorliegens einarmiger Daten weniger Patienten eine Kausalität mit der Behandlung als hinreichend medizinisch plausibel erachtet, da eine spontane Viruselimination nur in seltenen Einzelfällen beobachtet

wird. Ausgehend hiervon, sowie unter Berücksichtigung der Tatsache, dass auch unter der nicht antiviral wirksamen Vergleichstherapie Best Supportive Care in der Regel keine Viruselimination zu erwarten ist, besteht eine Konstellation, die die Berücksichtigung einzelner Studienarme zu Sofosbuvir/Velpatasvir 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.

Der Endpunkt SVR12 wird von 84,6% bis 100% der Patienten erreicht. In der Studie ASTRAL-4 kam es bei 21,1% der Patienten zu einem Abbruch der Therapie wegen UE und in 15,8% zu einem SUE. Eine vergleichende Bewertung der Häufigkeiten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care ist nicht möglich. Es sind keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA einen Zusatznutzen für Sofosbuvir/Velpatasvir für die Behandlung der Genotypen 2, 3, 4, 5 und 6 auf der Grundlage des Erreichens der SVR12 fest.

Eine weitere Aufteilung der Patientengruppe zur Betrachtung des Zusatznutzens wird in Anbetracht der vorliegenden begrenzten Datenlage nicht für sinnvoll erachtet. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 AMNutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der nichtvergleichenden Betrachtung der Daten als ein Anhaltspunkt eingestuft.

Patienten mit einer HIV-Koinfektion:

Patienten mit einer Koinfektion des humanen Immundefizienzvirus (HIV) wurden in den oben genannten Studien nicht betrachtet; die Ausschlusskriterien beinhalten jeweils die HIV-Koinfektion. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer den finalen Studienbericht der Studie ASTRAL-5 nach. Es handelt sich um eine einarmige, offene Phase-III-Studie, in die erwachsene Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1 (n=78), 2 (n=11), 3 (n=12) oder 4 (n=5) und einer HIV-Koinfektion eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten Sofosbuvir/Velpatasvir über 12 Wochen. Das SVR12 wird von 91,7% bis 100% der Patienten erreicht. Ein Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Daten zu UE werden nicht vorgelegt. Insbesondere das Fehlen der Daten zu UE ist angesichts der komplexen Komedikation bei dieser Patientengruppe als kritisch zu betrachten.

Bewertung:

Die vorgelegten Daten zum SVR12, sowie das Vorgehen in der klinischen Praxis unter Berücksichtigung der in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen vorgetragenen Argumente, legen keinen relevanten Unterschied bei der Behandlung bezüglich des SVR zwischen Patienten mit und ohne HIV-Infektion nahe. Der oben festgestellte Zusatznutzen für die jeweiligen Genotypen ist auch für koinfizierte Patienten anzunehmen.

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).

Es wird eine relevante GKV-Population von 60.264.726 Versicherten (Erwachsene)² 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 301.324 GKV-Versicherten mit Hepatitis C.

Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ liegen nicht vor. Das Robert-Koch-Institut geht davon aus, dass nur ca. 20–30% der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind.³ In der Literatur findet man Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland.⁴ Eine Analyse der Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69%^{5,6} diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierten chronischen Hepatitis-C-Infektionen für Deutschland angenommen.

Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen wurde die Arbeit Hüppe et al.⁷ berücksichtigt (Genotyp 1 = 61,7%, Genotyp 2 = 6,9%, Genotyp 3 = 28,0%, Genotyp 4 = 3,2%, Genotyp 5 und 6 = jeweils 0,1%). Aus derselben Arbeit ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose von 3,6% und ein Anteil von Patienten mit einer HIV-Koinfektion von 4,7%. Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit dekompensierter Zirrhose wird davon ausgegangen, dass jährlich 3,9% der Patienten mit einer Zirrhose eine dekompensierte Zirrhose entwickeln.⁸

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 Epclusa® (Wirkstoffkombination: Sofosbuvir/Velpatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Dezember 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2016. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der Gesetzlichen Krankenversicherung am 1. 7. eines Jahres (Anzahl). Datenquelle: KM-6-Statistik [Jahr 2016: 58.840.029 GKV-Versicherte in der Altersgruppe der Über-20-jährigen plus 1.424.697 GKV-Versicherte in der Altersgruppe der 15-bis-unter-20-jährigen (Anteil von 40%)].

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2003. Heft 15: Hepatitis C.

⁴ Cornberg M. et al. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 31; Suppl 2: 30–60.

⁵ Tomeczkowski J. et al. 2010. 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.

⁶ Tomeczkowski J. et al. 2010. Risk Scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Abstract. *Value in Health* 13: A440.

⁷ 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.

⁸ Fattovich G. et al. 1997. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study in 384 patients. *Gastroenterology* 112(2):463–472.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C Virusinfektion erfahrene Ärzte erfolgen.

Die Gleichzeitige Anwendung von Amiodaron war im Rahmen der klinischen Entwicklung von Sofosbuvir plus direkt wirkender antiviraler Mittel aufgrund potenziell lebensbedrohlicher Fälle von Bradykardie und Herzblock eingeschränkt. Amiodaron sollte nur bei mit Epclusa® behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden können. Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Epclusa® engmaschig zu überwachen.

Zur Anwendung bei Patienten die mit HCV/HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Bei Patienten die mit HCV/HBV koinfiziert sind, kann die HCV-Clearance zur verstärkten HBV-Replikation führen. Die HBV-Werte sollten während der Behandlung mit Epclusa® sowie während des Follow-Ups nach Behandlungsende überwacht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde bei Patienten mit Zirrhose der Child-Pugh-Klasse C nicht untersucht.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2016).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie (Patientengruppe)	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sofosbuvir/ Velpatasvir (a, b, c, d, e, f, g)	1x täglich	ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
Sofosbuvir/ Velpatasvir + Ribavirin ⁹ (d, h, i)	1x täglich 2x täglich	ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84

⁹ Gemäß Fachinformation Epclusa® bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose. Bei Patienten mit Infektion von Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose kann die Kombination mit Ribavirin erwogen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ledipasvir/ Sofosbuvir (a)	1x täglich	ein Behand- lungszyklus von 8 Wochen ¹⁰	56	56
Ledipasvir/ Sofosbuvir (a, b, e, f, g)	1x täglich	ein Behand- lungszyklus von 12 Wochen ¹¹	84	84
Ledipasvir/ Sofosbuvir (a, b, e, f, g)	1x täglich	ein Behand- lungszyklus von 24 Wochen ¹²	168	168
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir ¹³ (a)	1x täglich 2x täglich	ein Behand- lungszyklus von 12 Wochen	84	84
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir + Ribavirin ¹⁴ (e)	1x täglich 2x täglich	ein Behand- lungszyklus von 12 Wochen	84	84
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin ¹⁵ (a)	1x täglich 2x täglich 2x täglich	ein Behand- lungszyklus von 12 Wochen	84	84
Sofosbuvir + Ribavirin (c)	1x täglich 2x täglich	ein Behand- lungszyklus von 12 Wochen ¹⁶	84	84

¹⁰ Gemäß Fachinformation Harvoni® kann eine 8-wöchige Therapie bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit Infektion von Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.

¹¹ Gemäß Fachinformation Harvoni® bei Patienten ohne Zirrhose. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und geringem Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Weiterbehandlung haben, kann die 12-wöchige Therapie in Betracht gezogen werden.

¹² Gemäß Fachinformation Harvoni® bei Patienten mit kompensierter Zirrhose. Bei vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung ist die 24-wöchige Therapie in Betracht zu ziehen.

¹³ Gemäß Fachinformation Viekirax® bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1b.

¹⁴ Gemäß Fachinformation Viekirax® bei Patienten mit Infektion von Genotyp 4.

¹⁵ Gemäß Fachinformation Viekirax® bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1a oder unbekanntem Genotyp-1-Subtyp.

¹⁶ Gemäß Fachinformation Sovaldi® bei Patienten mit Infektion von Genotyp 2.

Sofosbuvir + Ribavirin (c, d)	1x täglich 2x täglich	ein Behand- lungszyklus von 24 Wochen ¹⁷	168	168
Ledipasvir/ Sofosbuvir + Ribavirin (h)	1x täglich 2x täglich	ein Behand- lungszyklus von 12 Wochen	84	84
Best Supportive Care (i)	patientenindi- viduell unter- schiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Der Wirkstoff Ribavirin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung wird ein Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt.¹⁸ Die Fachinformationen verschiedener Ribavirin-Präparate geben für diese Gewichtsklasse unterschiedliche Dosierungsempfehlungen zwischen 1.000 und 1.200 mg pro Tag. Eine Dosierung von 1000 mg pro Tag als Berechnungsgrundlage wird als adäquat angesehen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir/ Velpatasvir (12 Wochen)	400 mg/100 mg	28	84
Sofosbuvir/ Velpatasvir + Ribavirin (12 Wochen)	400 mg/100 mg 1.000 mg (1x [2x 200mg], 1x [3x 200mg])	28 84; 168	84 420
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/ Sofosbuvir (8 Wochen)	90 mg/400 mg	28	56
Ledipasvir/ Sofosbuvir (12 Wochen)	90 mg/400 mg	28	84

¹⁷ Gemäß Fachinformation Sovaldi® bei Patienten mit Infektion von Genotyp 3. Bei Patienten mit Infektion von Genotyp 2 und negativen prädiktiven Faktoren kann die 24-wöchige Therapie erwogen werden.

¹⁸ Statistisches Bundesamt, Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2013.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ledipasvir/ Sofosbuvir (24 Wochen)	90 mg/400 mg	28	168
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir (12 Wochen)	2x (12,5 mg/ 75 mg/50 mg) 2x 250 mg	56 56	168 168
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir + Ribavirin (12 Wochen)	2x (12,5 mg/ 75 mg/50 mg) 1.000 mg (1x [2x 200mg], 1x [3x 200mg])	56 84; 168	168 420
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)	2x (12,5 mg/ 75 mg/50 mg) 2x 250 mg 1.000 mg (1x [2x 200mg], 1x [3x 200mg])	56 56 84; 168	168 168 420
Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen)	400 mg 1.000 mg (1x [2x 200mg], 1x [3x 200mg])	28 84; 168	84 420
Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen)	400 mg 1.000 mg (1x [2x 200mg], 1x [3x 200mg])	28 168	168 840
Ledipasvir/ Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen)	90 mg/400 mg 1.000 mg (1x [2x 200mg], 1x [3x 200mg])	28 84; 168	84 420
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir/Velpatasvir 28 Tab. (Epclusa®)	22.260,88 €	20.991,06 € [1,77 € ¹⁹ ; 1.268,05 € ²⁰]
Ribavirin 84 Kps. (Ribavirin Aurobindo®)	377,65 €	358,48 € [1,77 €; 17,40 € ²⁰]
Ribavirin 168 Kps. (Ribavirin Aurobindo®)	744,29 €	707,72 € [1,77 € ¹⁹ ; 34,80 € ²⁰]
Ledipasvir/Sofosbuvir 28 Tab. (Harvoni®)	20.026,02 €	18.883,83 € [1,77 € ¹⁹ ; 1.140,42 € ²⁰]
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir 56 Tab. (Viekirax®)	16.148,41 €	15.227,67 € [1,77 € ¹⁹ ; 918,97 € ²⁰]
Dasabuvir 56 Tab. (Exviera®)	1.575,13 €	1.486,68 € [1,77 € ¹⁹ ; 86,68 € ²⁰]
Sofosbuvir 28 Tab. (Sovaldi®)	16.808,56 €	15.850,12 € [1,77 € ¹⁹ ; 956,67 € ²⁰]
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

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

¹⁹ Rabatt nach § 130 SGB V

²⁰ Rabatt nach § 130a SGB V

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 11. Dezember 2015, eingegangen am 17. Dezember 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Sitzung am 20. Dezember 2016 erfolgte die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Beratungsgespräch fand am 18. Februar 2016 statt.

Am 13. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Juli 2016 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/Velpatasvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. November 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2016 statt.

Mit Schreiben vom 23. November 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Dezember 2016 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 20. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	15. November 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. November 2016 13. Dezember 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Januar 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken