

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 15. Februar 2018

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/Voxilaprevir (Vosevi®) gemäß Fachinformation | 3 |
| | 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| | 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 6 |
| | 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 13 |
| | 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 14 |
| | 2.4 Therapiekosten | 14 |
| 3. | Bürokratiekosten | 18 |
| 4. | Verfahrensablauf | 18 |

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/Voxilaprevir ist der 15. August 2017. 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 3. August 2017 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2017 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/Voxilaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten 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 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 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/Voxilaprevir (Vosevi®) gemäß Fachinformation

Vosevi® 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 oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1

Ledipasvir/Sofosbuvir.

b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

c) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

d) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4

Ledipasvir/Sofosbuvir.

e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Genotypen 5 oder 6

Ledipasvir/Sofosbuvir.

f) Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.

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 dagegensprechen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 (Genotypen 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. Der Protease-Inhibitor Telaprevir ist nicht mehr im Verkehr. 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: Genotypen 1 und 4; Sofosbuvir: Genotypen 1 bis 6). Im August 2014 erhielt Daclatasvir eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Behandlungsregime – Genotypen 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 – Genotypen 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. Die Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir wurde im Juli 2016 (Behandlungsregime – Genotypen 1 bis 6, ggf. in Kombination mit Ribavirin) zugelassen. Ebenfalls im Juli 2016 wurde die Kombination Elbasvir/Grazoprevir zugelassen (Behandlungsregime – Genotypen 1 und 4). Die Kombination Elbasvir/Grazoprevir ist, anders als die Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Velpatasvir/Sofosbuvir, auch bei schwerer Niereninsuffizienz zugelassen. Glecaprevir/Pibrentasvir wurde im Juli 2017 zugelassen (Behandlungsregime – Genotypen 1 bis 6).

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

zu 3. Verfahren nach § 35a SGB V:

- Boceprevir (Beschluss vom 01.03.2012)
- Telaprevir (Beschluss vom 29.03.2012)
- Sofosbuvir (Beschluss vom 17.07.2014)
- Simeprevir (Beschluss vom 20.11.2014)
- Daclatasvir (Beschluss vom 19.02.2015)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschluss vom 21.05.2015)
- Dasabuvir (Beschluss vom 16.07.2015)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Beschluss vom 16.07.2015)
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Beschluss vom 05.01.2017)
- Elbasvir/Grazoprevir (Beschluss vom 15.06.2017)
- Glecaprevir/Pibrentasvir (Beschluss vom 01.02.2018)

Die Beschlüsse zu Boceprevir und Telaprevir stellen im Ergebnis Hinweise für 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 Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Für Patienten vom Genotyp 2 stellt der Beschluss für therapienaive einen beträchtlichen und für therapieerfahrene ebenfalls einen Anhaltspunkt für 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 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).

Im Beschluss zu Sofosbuvir/Velpatasvir wurden die Patientengruppen HCV-Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose für Genotyp 1 bis 6 betrachtet und die Patientengruppen HCV-Patienten mit dekompensierter Zirrhose Genotyp 1 sowie Genotyp 2 bis 6. Es konnte bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 2) gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 3) gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin ein Anhaltspunkt für einen

beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Genotyp 2 bis 6) gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Bei allen anderen Patientengruppen konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden.

Der Beschluss zu Elbasvir/Grazoprevir stellt im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Ledipasvir/ Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (ggf. plus Dasabuvir) für HCV-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1) und keinen Zusatznutzen gegenüber Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin HCV-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 4) dar. Der Beschluss zu Gelecaprevir/Pibrentasvir stellt im Ergebnis für keine der zugelassenen Behandlungsgruppen einen Zusatznutzen fest.

- 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 auf die 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. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander 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.

Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden unter anderem diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen festgestellt hat sowie die in der Praxis etablierten Therapieregime.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren die Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und der Wirkstoff Dasabuvir noch in Verkehr. Zwischenzeitlich wurden Arzneimittel, welche Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir bzw. Dasabuvir enthalten, vom betreffenden pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen und werden nicht mehr vertrieben. Folglich entfallen diese Therapieoptionen in der hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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/Voxilaprevir wie folgt bewertet:

Gemäß Fachinformation (Stand Juli 2017) kommt die Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für erwachsene Patienten mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion aller Virusgenotypen in Betracht, einschließlich Patienten, bei denen eine Vortherapie mit DAA versagt hat (Abschnitt 4.2; Tabelle 1).

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgende Studien für die einzelnen Genotypen vorgelegt:

- DAA-naive Patienten, HCV-Genotyp 1: POLARIS-2
- DAA-naive Patienten, HCV-Genotyp 2: POLARIS-2
- DAA-naive Patienten, HCV-Genotyp 3: POLARIS-2, POLARIS-3
- DAA-naive Patienten, HCV-Genotyp 4: POLARIS-2
- DAA-naive Patienten, HCV-Genotypen 5 und 6: POLARIS-2
- DAA-erfahrene Patienten, HCV-Genotypen 1 bis 6: POLARIS-1, POLARIS-4, TRILOGY-3

Bei der Studie POLARIS-2 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die 943 DAA-therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion aller Genotypen ohne oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Für den Genotyp 3 sollten nur Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen werden. In der Studie wurden die Patienten entweder 8 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oder 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt. Auf die Behandlungsphase folgte eine bis zu 24-wöchige Follow-up-Phase. Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 Ledipasvir/Sofosbuvir in der Studie nicht adressiert wird, wurden im Dossier für diese Genotypen nur die entsprechenden Teilpopulationen des Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir-Arms betrachtet. Patienten mit Genotyp 5 oder 6 wurden ausschließlich im Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir-Arm eingeschlossen. Koinfektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) waren Ausschlusskriterien in der Studie.

Bei der Studie POLARIS-3 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die 220 DAA-therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion von Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. In der Studie wurden die Patienten entweder 8 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oder 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt. Auf die Behandlungsphase folgte eine bis zu 24-wöchige Follow-up-Phase. Koinfektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) waren Ausschlusskriterien in der Studie.

Bei der Studie POLARIS-4 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie in die 333 therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion der Genotypen 1, 2 und 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Vorbehandlung umfasste DAA, jedoch keine NS5A-Inhibitor-haltigen Therapieregime. In der Studie wurden die Patienten entweder 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oder 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt. Auf die Behandlungsphase folgte eine bis zu 24-wöchige Follow-up-Phase. Patienten mit Genotyp 4, 5 oder 6 wurden ausschließlich im Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir-Arm eingeschlossen. Koinfektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) waren Ausschlusskriterien in der Studie.

Primäre Endpunkte der Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 waren das dauerhafte virologische Ansprechen nach 12 Wochen (SVR 12) sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UE erhoben.

Bei der Studie POLARIS-1 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die 416 NS5A-Inhibitor-therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion eingeschlossen wurden. In der Studie erhielten die Patienten entweder 12 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir oder Placebo. Im Dossier wurde der Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir-Arm ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet.

Bei der Studie TRILOGY-3 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie in die 49 DAA-therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion der Genotypen 1 eingeschlossen wurden. 20 der Patienten waren mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt. In der Studie wurden die Patienten 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir entweder in Kombination mit oder ohne Ribavirin behandelt. Auf die Behandlungsphase folgte eine bis zu 24-wöchige Follow-up-Phase. Im Dossier wurden Daten des Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir-Arm (ohne Ribavirin) ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet.

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

a) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit HCV-Infektion von Genotyp 1 keine vergleichenden Daten vor. Die vorgelegte deskriptive Darstellung eines Studienarms der Teilpopulation der Studie POLARIS-2 für Patienten ohne Zirrhose ist für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden keine Daten vorgelegt.

b) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 ohne Zirrhose, die nicht mit DAA vorbehandelt wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der randomisierten, offenen Studie POLARIS-2 vor. In der relevanten Teilpopulation erhielten n=49 Patienten das zu bewertende Arzneimittel (8 Wochen) und n=40 Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie Sofosbuvir/Velpatasvir (12 Wochen).

Mortalität

In der betrachteten Teilpopulation traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Morbidität wurde über das dauerhafte virologische Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende erfasst. Den Endpunkt erreichten 47/49 Patienten (95,9%) im Verumarm und 40/40 Patienten (100%) im Vergleichsarm. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Fragebogen SF-36 erfasst. Außer für den psychischen Summenscore ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Differenz in diesem Subscore wird nicht als klinisch relevant eingeschätzt (standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' $g = -0,43$ [95%-Konfidenzintervall: $-0,84; 0,00$]). Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet zusätzlich die Instrumente CLDQ-HCV (HCV-Version des Fragebogens Chronic Liver Disease Questionnaire), FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) 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. Eine Validierung des FACIT-F 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.

Nebenwirkungen

In den unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es wurden keine Unterschiede in den spezifischen unerwünschten Ereignissen identifiziert, daher ergeben sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für diesen Endpunkt. In der Gesamtbetrachtung lässt sich für diese Patientengruppe kein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sofosbuvir/Velpatasvir feststellen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit HCV-Infektion von Genotyp 2 mit kompensierter Zirrhose keine vergleichenden Daten vor. Insgesamt kann somit für DAA-naive Patienten mit Infektion von Genotyp 2 kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

c) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 ohne Zirrhose, die nicht mit DAA vorbehandelt wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der randomisierten, offenen Studie POLARIS-2 vor. In der relevanten Teilpopulation erhielten n=92 Patienten (davon 1 Patient mit Zirrhose) das zu bewertende Arzneimittel (8 Wochen) und n=89 Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie Sofosbuvir/Velpatasvir (12 Wochen).

Für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose, die nicht mit DAA vorbehandelt wurden, legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, offenen Studie POLARIS-3 vor. Es erhielten 110 Patienten das zu bewertende Arzneimittel (8 Wochen) und 109 Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie Sofosbuvir/Velpatasvir (12 Wochen). Die alternative Behandlungsmöglichkeit von 12 Wochen für das zu bewertende Arzneimittel für den Genotyp 3 wurde in der Studie nicht untersucht.

Mortalität

In der betrachteten Teilpopulation ohne Zirrhose traten keine Todesfälle auf. Es trat ein Todesfall im Verumarm der Patienten mit Zirrhose auf (statistisch nicht signifikant).

Morbidität

Die Morbidität wurde über das dauerhafte virologische Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende erfasst. Den Endpunkt erreichten 91/92 Patienten (98,9%) im Verumarm und 86/89 Patienten (96,6%) im Vergleichsarm der Teilpopulation ohne Zirrhose und 106/110 Patienten (96,4%) im Verumarm und 105/109 Patienten (96,3%) im Vergleichsarm der Teilpopulation mit Zirrhose. Es ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Fragebogen SF-36 erfasst. Es ergibt sich für keine der beiden Teilpopulationen statistisch signifikanten Unterschiede.

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet zusätzlich die Instrumente CLDQ-HCV (HCV-Version des Fragebogens Chronic Liver Disease Questionnaire), FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) 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. Eine Validierung des FACIT-F 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.

Nebenwirkungen

In den unerwünschten Ereignissen zeigt sich einerseits bei Patienten ohne Zirrhose ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in der Systemorganklasse „psychiatrische Erkrankungen“ ($p=0,009$, ARR=14,8%), andererseits bei Patienten mit Zirrhose ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir in den Ereignissen „Übelkeit“ ($p=0,015$, ARR=-11,7%) und „Diarrhö“ ($p=0,008$, ARR=-10,9%).

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen als potenziell hoch verzerrt angesehen werden, da ein 4-wöchiger Unterschied in der Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zwischen dem Verumarm und dem Vergleichsarm vorliegt. Zudem kann bei fehlender Verblindung die subjektive Erhebung der Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und psychiatrische Erkrankungen ebenfalls zu einer Verzerrung führen. Durch diese Unsicherheiten kann weder ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen noch ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden. Zudem ist sowohl dem Bewertungsbericht der EMA als auch den schriftlich und mündlich vorgetragenen Stellungnahmen zu entnehmen, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen überwiegend von milder Ausprägung sind und keine therapielimitierende Relevanz aufweisen. Auch die Nebenwirkung psychiatrische Erkrankungen, die maßgeblich durch den PT Schlaflosigkeit bedingt ist, ist vor dem Hintergrund der kurzen Therapiedauer nur als geringfügig einzuschätzen. Aufgrund der Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse kann somit weder ein geringerer Nutzen noch ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

d) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit HCV-Infektion von Genotyp 4 keine vergleichenden Daten vor. Die vorgelegte deskriptive Darstellung eines Studienarms der Teilpopulation der Studie POLARIS-2 für Patienten ohne Zirrhose ist für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend.

Für Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden keine Daten vorgelegt.

e) DAA-naive Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Genotypen 5 oder 6

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit HCV-Infektion von Genotyp 5 oder 6 keine vergleichenden Daten vor. Die vorgelegte deskriptive Darstellung eines Studienarms von Teilpopulationen der Studie POLARIS-2 für Patienten ohne Zirrhose ist für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ausreichend.

Für Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden keine Daten vorgelegt.

f) Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne NS5A-Inhibitor legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, offenen Studie POLARIS-4 zu Patienten mit den Genotypen 1, 2 und 3 vor. Es erhielten 138 Patienten das zu bewertende Arzneimittel (12 Wochen) und 150 Patienten die Vergleichstherapie Sofosbuvir/Velpatasvir (12 Wochen).

Für die gesamte Gruppe der DAA-vorbehandelten Patienten wurde eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Demnach ist die Therapie in Abhängigkeit u.a. vom Genotyp, Vortherapie und gegebenenfalls des Zirrhosestatus auszuwählen.

Die Vergleichstherapie der Studie POLARIS-4 (Sofosbuvir/Velpatasvir) stellt nur eine der Auswahlmöglichkeiten innerhalb der patientenindividuellen Therapie dar.

Die Studie POLARIS-4 adressiert lediglich eine Teilpopulation der DAA-vorbehandelten Patienten (d.h. NS5A-Inhibitor-naive Patienten), wobei diese Auswahl auf einem derjenigen Kriterien beruht, nach denen die patientenindividuelle Therapie zu wählen ist (Vortherapie). Es ist daher zu prüfen, inwieweit für diese Patientenauswahl die spezifische Therapie Sofosbuvir/Velpatasvir anstelle der mehrere Optionen umfassenden patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommt. Abhängig vom Genotyp und gegebenenfalls des Zirrhosestatus stehen NS5A-Inhibitor-naiven Patienten neben der Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir beispielsweise auch Daclatasvir, Simeprevir, Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir plus Ribavirin zur Verfügung. Es besteht jedoch keine hinreichende Evidenz, um einheitliche Empfehlungen hinsichtlich der Auswahl einer dieser Optionen zu geben. Daher kann die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir für die Patientengruppe der NS5A-Inhibitor-naiven Patienten als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden. Unsicherheiten bestehen jedoch weiterhin bei Patienten mit Infektion von Genotyp 3 mit Zirrhose, da gemäß Fachinformation von Sofosbuvir/Velpatasvir hier die Kombination mit Ribavirin erwogen werden kann.

Es folgt eine Betrachtung der Endpunktkategorien für die Ergebnisse der NS5A-Inhibitor-naiven Patienten:

Mortalität

In der betrachteten Teilpopulation traten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Mortalität auf.

Morbidität

Die Morbidität wurde über das dauerhafte virologische Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende erfasst. Den Endpunkt erreichten 97,4% (Genotyp 1) bzw. 100% (Genotyp 2) der Patienten im Verumarm und 90,9% (Genotyp 1) bzw. 97% (Genotyp 2) der Patienten im Vergleichsarm. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1 oder 2. Bei Patienten mit Infektion von Genotyp 3 ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir gegenüber Sofosbuvir/Velpatasvir (96,3% vs. 84,6%, $p=0,041$; ARR=11,7%). Aufgrund der genannten Unsicherheit der möglicherweise fehlenden Hinzunahme von Ribavirin bei der Vergleichstherapie kann hieraus ein Zusatznutzen nicht abgeleitet werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Fragebogen SF-36 erfasst. Es ergaben sich keine der Teilpopulationen statistisch signifikanten Unterschiede.

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet zusätzlich die Instrumente CLDQ-HCV (HCV-Version des Fragebogens Chronic Liver Disease Questionnaire), FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) 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. Eine Validierung des FACIT-F 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.

Nebenwirkungen

In den unerwünschten Ereignissen zeigt sich bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1 oder 2 ein Unterschied zuungunsten von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir bei dem Endpunkt „Diarrhö“.

Durch die oben beschriebene Unsicherheit der subjektiven Ereigniserfassung, welche auch in der Studie POLARIS-4 identifiziert wurde, kann ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen jedoch nicht mit ausreichender Sicherheit festgestellt werden.

Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für NS5A-inhibitor-naive Patienten Ergebnisse eines Studienarms der Studie TRILOGY-3 vor, in der 24 Patienten mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden. Da es sich nicht um vergleichende Daten handelt, ist diese Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens jedoch nicht geeignet.

Für DAA-erfahrene, NS5A-inhibitor-naive Patienten mit Infektion weiterer Genotypen (4, 5 oder 6) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse vor.

Für Patienten mit einer NS5A-Inhibitor-Vortherapie legt der pharmazeutische Unternehmer nicht-vergleichende Ergebnisse der Studien TRILOGY-3 und POLARIS-1 vor. Die Daten sind ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Insgesamt kann für DAA-erfahrene Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Gesamtbetrachtung

Für Patienten mit Hepatitis-C-Infektion von Genotyp 1, 4, 5 und 6 (ohne kompensierte Zirrhose) ohne Vortherapie mit DAA hat der pharmazeutische Unternehmer deskriptive Darstellungen von Teilpopulationen einzelner Studienarme ohne Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Aus diesen Daten ist jeweils kein Zusatznutzen ableitbar. Für DAA-vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6) liegen keine Daten vor.

Für Patienten mit Hepatitis-C-Infektion von Genotyp 2 ohne Vortherapie mit DAA hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie POLARIS-2 vorgelegt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie umfasste nur Patienten ohne Zirrhose. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden keine Daten vorgelegt. Es ergibt sich für Patienten mit Genotyp 2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Für Patienten mit Hepatitis-C-Infektion von Genotyp 3 ohne Vortherapie mit DAA hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studien POLARIS-2 und POLARIS-3 vorgelegt. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den unerwünschten Ereignissen „psychiatrische Erkrankungen“, „Übelkeit“ und „Diarrhö“, die aber aufgrund von Unsicherheiten im Studiendesign bzw. überwiegend milder Ausprägung nicht als ausreichend aussagekräftig in Hinblick auf den Zusatznutzen angesehen werden können. Insgesamt kann somit kein Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 3 abgeleitet werden.

Für Patienten mit DAA-Vorbehandlung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie POLARIS-4 zu Patienten mit den Genotypen 1, 2 und 3 vor. Statistisch signifikante Unterschiede in der Endpunktkategorie Morbidität (SVR 12 beim Patienten mit Genotyp 3) können aufgrund von Unsicherheiten bei der Umsetzung der Vergleichstherapie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Ebenso ist aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten kein Anhaltspunkt für einen Schaden beim Endpunkt „Diarrhö“ ableitbar. Die Studie umfasste ausschließlich Patienten ohne Vortherapie mit einem NS5A-Inhibitor. Für Patienten mit den weiteren Genotypen oder mit NS5A-Inhibitor-Vorbehandlung wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt. Insgesamt kann somit kein Zusatznutzen für DAA-vorbehandelte Patienten abgeleitet werden.

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 Versicherten² 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. Jedoch können nur diagnostizierte Patienten einer Therapie zugeführt werden.

Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ liegen für Hepatitis C 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 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.⁶ berücksichtigt (Genotyp 1 = 73,8%, Genotyp 2 = 3,5%, Genotyp 3 = 18,3%, Genotyp 4 = 4,2%, Genotypen 5, 6 = 0,5%). Aus derselben Arbeit ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose von 15,7%. 3,9% dieser Patienten leiden dabei an einer dekompensierten Zirrhose⁷; dieser Anteil ist von den ermittelten Zahlen zu subtrahieren.

Die Anzahl der mit Ribavirin/Sofosbuvir vorbehandelten Patienten beträgt nach den Angaben des Beschlusses vom 1. Februar 2018 4.400 Patienten. Da diese Zahl nur eine Untergruppe aller DAA-vorbehandelten Patienten darstellt, kann es sich insbesondere um eine Unterschätzung der vorbehandelten Patienten handeln. Des Weiteren können insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Angaben möglich sein.

2 Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2016. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der Gesetzlichen Krankenversicherung am 1. 7. eines Jahres

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. *Abstract. Value in Health* 13: A440.

6 Hüppe D. et al. 2016 Patienten mit chronischer Hepatitis C vor Einführung der Interferon – freien Therapie in Deutschland. *Z Gastroenterol* 54:740-747.

7 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.

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 Vosevi® (Wirkstoffe: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir soll nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

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

Behandlungsdauer

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Dauer des Behandlungszyklus | Behandlungstage/Jahr |
|---|-------------------|-----------------------------|----------------------|
| a) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1 | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 8 Wochen | 56 |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 24 Wochen | 168 |
| b) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2 | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Dauer des Behandlungszyklus | Behandlungstage/Jahr |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 24 Wochen | 168 |
| Ribavirin | 2 x tägl. (1 x 2 Tab; 1x 3 Tab.) | 12 Wochen | 84 |
| Ribavirin | 2 x tägl. (1 x 2 Tab 1x 3 Tab.) | 24 Wochen | 168 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| c) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3 | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 24 Wochen | 168 |
| Ribavirin | 2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.) | 24 Wochen | 168 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| d) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4 | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 24 Wochen | 168 |
| e) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5 und 6 | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 1x täglich 1 Tab. | 24 Wochen | 168 |
| f) Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir | 1x täglich 1 Tab. | 12 Wochen | 84 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Dauer des Behandlungszyklus | Behandlungstage/Jahr |
|--|------------------|-----------------------------|----------------------|
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen. | | | |

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.⁸ Die Fachinformationen verschiedener Ribavirin-Präparate geben für diese Gewichtsklasse unterschiedliche Dosierungsempfehlungen zwischen 1.000 und 1.200 mg pro Tag. Eine Dosierung von 1000mg pro Tag als Berechnungsgrundlage wird als adäquat angesehen. Für Patienten mit Nierenerkrankung anzupassende Dosierungen von Ribavirin werden nicht gesondert dargestellt.

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Dosierung/Tag | Tabletten/Packung | Dauer des Behandlungszyklus | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|
| a) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1 | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 90mg/400mg | 90mg/400mg | 28 | 8 Wochen | 56 |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 90mg/400mg | 90mg/400mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 90mg/400mg | 90mg/400mg | 28 | 24 Wochen | 168 |
| b) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2 | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Sofosbuvir | 400mg | 400mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| Sofosbuvir | 400mg | 400mg | 28 | 24 Wochen | 168 |
| Ribavirin | 200mg | 1000mg | 84/168 | 12 Wochen | 420 |
| Ribavirin | 200mg | 1000mg | 168 | 24 Wochen | 840 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 400/100mg | 400/100mg | 28 | 12 Wochen | 84 |

⁸ Statistisches Bundesamt, Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2013.

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Dosierung/ Tag | Tabletten/ Packung | Dauer des Behandlungszyklus | Jahresdurchschnittsverbrauch |
|--|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
| c) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3 | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Sofosbuvir | 400mg | 400mg | 28 | 24 Wochen | 168 |
| Ribavirin | 200mg | 1000mg | 168 | 24 Wochen | 840 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 400/100mg | 400/100mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| d) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4 | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 90mg/400mg | 90mg/400mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 90mg/400mg | 90mg/400mg | 28 | 24 Wochen | 168 |
| e) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5 und 6 | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 8 Wochen | 56 |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 90mg/400mg | 90mg/400mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| f) Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose | | | | | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 400mg/100mg/100mg | 400mg/100mg/100mg | 28 | 12 Wochen | 84 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen. | | | | | |

Kosten der Arzneimittel

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 22.260,88 € | 1,77 € | 1268,05 € | 20.991,06 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 17.478,72 € | 1,77 € | 0 € | 17.476,95 € |
| Sofosbuvir | 16.808,56 € | 1,77 € | 956,67 € | 15.850,12 € |
| Ribavirin (84 St.) | 377,65 € | 1,77 € | 17,40 € | 358,48 € |
| Ribavirin (168 St.) | 744,29 € | 1,77 € | 34,80 € | 707,72 € |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 17.478,72 € | 1,77 € | 0 € | 17.476,95 € |

Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 18. November 2016, eingegangen am 18. November 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Februar 2017 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 22. Juni 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 3. August 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. August 2017 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/Voxilaprevir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

Mit Schreiben vom 9. Januar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. Januar 2018 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 6. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|------------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Januar 2017 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 1. August 2017 16. August 2017 | Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion |
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. August 2017 | Bestätigung/Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 19. Dezember 2017 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. Januar 2018 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 17. Januar 2018 31. Januar 2018 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |

| | | |
|--------------------------------|------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Februar 2018 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 15. Februar 2018 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken