

# 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 (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen)**

Vom 5. April 2018

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sofosbuvir (Sovaldi®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten .....	9
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>13</b>

## **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 folgenden 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**

Für Sofosbuvir als Wirkstoff des Arzneimittels Sovaldi<sup>®</sup> mit dem Anwendungsgebiet „Sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet“ wurde erstmals am 16. Januar 2014 die Zulassung erteilt. Der G-BA hat über die Nutzenbewertung von Sofosbuvir mit diesem Anwendungsgebiet am 17. Juli 2014 beschlossen.

Am 14. September 2017 hat Sofosbuvir (Sovaldi<sup>®</sup>) die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet „Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ erhalten, das als größere Änderung des Typs II nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 11. Oktober 2017, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Sofosbuvir mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sofosbuvir (Sovaldi®) gemäß Fachinformation**

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).<sup>2</sup>

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### **a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3**

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

#### **b) Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3**

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.

---

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

<sup>2</sup> Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 14. September 2017 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren.

### 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.

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 bei nicht vorbehandelten Patienten unter 18 Jahren sind Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b – jeweils in Kombination mit Ribavirin – zugelassen. Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei therapienaiven und bei vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie – nur in Kombination mit Ribavirin und bei therapienaiven Patienten nur bei Vorliegen einer Zirrhose – für Genotyp 3 zugelassen.
- zu 2. Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vor. Hierbei handelt es sich um direkt-antiviral wirksame Substanzen (Direct-acting antivirals, DAA), die mit Ausnahme von Ledipasvir/Sofosbuvir bisher ausschließlich für erwachsene Patienten zugelassen sind. Im Anwendungsgebiet für adoleszente Patienten liegt ein Beschluss zur Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 15. Februar 2018 vor. Dabei wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt; für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 konnte dagegen kein Zusatznutzen anerkannt werden.
- zu 4. Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren zeigt, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Insbesondere lässt sich keine nach einzelnen Genotypen differenzierte Behandlungsempfehlung ableiten. Bei noch nicht vorbehandelten adoleszenten Patienten stellt – trotz der bekannten Nebenwirkungen bei Behandlung mit Interferon und der Verdrängung dieser Therapieregimes zugunsten von DAA-basierten Therapien bei erwachsenen Patienten – die Kombination Peginterferon plus Ribavirin den Behandlungsstandard dar. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon wird nicht empfohlen.

Für bereits therapieerfahrene Patienten lässt sich eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. Insgesamt konnten somit bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe keine einzelnen, spezifischen Maßnahmen identifiziert werden. Aus diesem Grund wird eine Vergleichstherapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet („Best-Supportive-Care“), als zweckmäßig angesehen.

Der Stellenwert von Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bei jugendlichen Patienten (vorbehandelt oder mit kompensierter Zirrhose) mit Infektion von Genotyp 3 ist unklar. Aufgrund des nicht belegten Zusatznutzens kann Ledipasvir/Sofosbuvir zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für jugendliche Patienten mit CHC-Infektion von Genotyp 3 bestimmt werden. Die Zulassung von Ledipasvir/Sofosbuvir beinhaltet keine Behandlungsempfehlung für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 und kommt daher bei dieser Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

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 wie folgt bewertet:

Gemäß Fachinformation (Stand September 2017) kommt Sofosbuvir aufgrund der Dosierungsempfehlung in Kombination mit Ribavirin für jugendliche Patienten mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion der Virusgenotypen 2 oder 3 in Betracht (Abschnitt 4.2; Tabelle 3).

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

#### **a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3**

Der pharmazeutische Unternehmer legt für therapienaive Patienten mit Infektion von Genotyp 2 und 3 Ergebnisse einer Teilpopulation (n=41) der Studie 1112 (Interimsbericht) vor. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige Studie zur Untersuchung von Sofosbuvir mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren. Die Patienten der bewerteten Teilpopulationen wurden mit der Kombination Sofosbuvir (400mg) plus Ribavirin (körpergewichtsabhängige Dosierung) über einen Zeitraum von 12 Wochen (Genotyp 2, n=13) bzw. 24 Wochen (Genotyp 3, n=28) behandelt. Die Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets. In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant. Todesfälle wurden im Rahmen der Studie 1112 nicht beobachtet.

Trotz des Studiendesigns in Form einer einarmigen Studie, ist es aufgrund der besonderen Datenlage möglich, auf Basis der vorliegenden Evidenz, Aussagen zum Zusatznutzen von Sofosbuvir zu treffen.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde in der Studie 1112 unter SOF bei 40 von 41 (97,6 %) therapienaiven

Patienten erreicht. Ein Patient mit Infektion von Genotyp 3 wurde als Lost-to-Follow-Up deklariert. Da in der Literatur unter Peginterferon plus Ribavirin bei jugendlichen Patienten mit Genotyp 2 oder 3 Ansprechraten von über 90% beschrieben werden,<sup>3</sup> kann ohne vergleichende Daten nicht von einem relevanten Vorteil von Sofosbuvir plus Ribavirin ausgegangen werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde im Interimsbericht der Studie 1112 nicht vorgesehen.

Es traten weder Todesfälle, noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder solche unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Es ergibt sich somit kein Hinweis, dass das Schadenspotenzial von Sofosbuvir größer ist als das der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon alfa plus Ribavirin. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon (insbesondere Gewichtsverlust und möglicherweise irreversible Wachstumsverzögerungen), wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 bzw. 24 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet. Die Aussagesicherheit muss aufgrund des einarmigen Studiendesigns als eingeschränkt betrachtet und als Anhaltspunkt eingestuft werden.

### Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe der therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 liegen die Ergebnisse aus dem Interimsbericht der offenen, einarmigen Studie 1112 vor. Die Ergebnisse der einarmigen Studie zeigen, dass sich zwar keine relevanten Vorteile hinsichtlich der Morbidität für den Endpunkt des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR12) ableiten lassen, sich jedoch Vorteile für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der adoleszenten Population nicht möglich.

Insgesamt ergibt sich in der adoleszenten, therapie-naiven Population ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der auf der Vermeidung von Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht.

### b) Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3

#### Therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 3

Der pharmazeutische Unternehmer legt für therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 3 Ergebnisse einer Teilpopulation (n=9) der offenen, einarmigen Studie 1112 (Interimsbericht) vor. Die Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets. Die Patienten wurden mit der Kombination Sofosbuvir (400mg) plus Ribavirin (körpergewichtabhängige Dosierung) über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt.

In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese

---

<sup>3</sup> Sarrazin et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV) Infektion. Z Gastroenterol 2010; 48(2): 289-351.

Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant. Todesfälle wurden im Rahmen der Studie 1112 nicht beobachtet.

Trotz des Studiendesigns in Form einer einarmigen Studie ist es aufgrund der besonderen Datenlage möglich, auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Sofosbuvir zu treffen.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde in der Studie 1112 unter Sofosbuvir bei 9 von 9 (100 %) therapieerfahrenen Patienten erreicht. In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der adoleszenten Population gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß aufgrund der nichtvergleichenden Daten nicht quantifiziert werden kann.

Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren im vorgelegten Interimsbericht der Studie 1112 nicht vorgesehen. Es traten weder Todesfälle, noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder solche unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Es ergeben sich somit aus den Endpunktkategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen keine weiteren Anhaltspunkte zur Ableitung des Zusatznutzens.

Die Aussagesicherheit muss aufgrund des einarmigen Studiendesigns bei geringer Patientenzahl als eingeschränkt betrachtet und als Anhaltspunkt eingestuft werden.

#### Therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 2

Der pharmazeutische Unternehmer legt für therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 2 keine Daten vor. Obwohl die ursprüngliche Studienplanung der Studie 1112 auch die Untersuchung dieses Genotyps umfasste, wurden schlussendlich nur therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3 eingeschlossen. Dennoch können Aussagen zum SVR auch für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 getroffen werden.

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Gleichzeitig wird aufgrund der Problematik der bislang nicht verfügbaren Therapiemöglichkeiten ein hoher medizinischer Bedarf festgestellt. Die Zulassung beruht somit auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten. Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei auch die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird.

Im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 17. Juli 2014 wird für Sofosbuvir bei therapieerfahrenen Erwachsenen (Genotyp 2) im Vergleich zu Peginterferon plus Ribavirin ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Dieses Ergebnis beruht auf nichtvergleichenden Daten der Studien FUSION und VALENCE, in denen ein Effekt von Sofosbuvir plus Ribavirin im Endpunkt SVR12 von 82,1% bzw. 90% beobachtet wurde. Dieser Effekt wurde trotz der limitierten Aussagekraft des einarmigen Studiendesigns zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die Kausalität hinreichend plausibel und belegt ist. Es ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care bei jugendlichen Patienten ebenso hohe Ansprechraten wie bei erwachsenen Patienten unter der Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin erreicht werden können. Auf der Grundlage der Übertragung der Evidenz der Erwachsenenstudien stellt der G-BA aufgrund der Unsicherheit bei einem einarmigen Studiendesign der Erwachsenenstudien sowie des Fehlens von Daten zur Population der Jugendlichen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

Vor dem Hintergrund, dass keine Daten vorgelegt wurden und aufgrund des Evidenztransfers kann auch die Aussagesicherheit nur als eingeschränkt betrachtet und als Anhaltspunkt eingestuft werden.

### Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe der therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Infektion von den Genotypen 3 liegen die Ergebnisse aus dem Interimsbericht der offenen, einarmigen Studie 1112 vor. Die Ergebnisse der einarmigen Studie zeigen, dass sich Vorteile hinsichtlich der Morbidität für den Endpunkt des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR12) ableiten lassen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der adoleszenten Population nicht möglich.

Da in die Studie 1112 keine therapieerfahrenen Patienten mit Infektion von Genotyp 2 eingeschlossen wurden, ist die Ableitung eines Zusatznutzens nur mittels eines Evidenztransfers möglich.

Insgesamt ergibt sich in der adoleszenten, therapieerfahrenen Population ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser beruht bei Patienten mit Genotyp 2 auf einem Evidenztransfer der Ergebnisse zu erwachsenen Patienten und bei Patienten mit Genotyp 3 auf den Daten zum virologischen Ansprechen.

## **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).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Dabei bestehen Unsicherheiten in der angenommenen zugrundeliegenden Prävalenz, dem Anteil vorbehandelter Patienten sowie in der Übertragbarkeit der verwendeten Daten auf die in Deutschland vorliegende Situation und auf die hier adressierte Altersgruppe (12 bis unter 18 Jahre).

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sovaldi® (Wirkstoff: Sofosbuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2018):

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

Die Behandlung mit Sofosbuvir soll nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

## 2.4 Therapiekosten

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

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation
a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sofosbuvir plus Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit CHC vom Genotyp 2
Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit CHC vom Genotyp 3 oder ggf. Patienten mit CHC vom Genotyp 2, insbesondere bei Vorliegen von einem oder mehreren Faktoren, die mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferonhaltige Therapien assoziiert sind.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 2 oder 3
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 2 oder 3
b) Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sofosbuvir plus Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit CHC vom Genotyp 2
Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit CHC vom Genotyp 3 oder ggf. Patienten mit CHC vom Genotyp 2, insbesondere bei Vorliegen von einem oder mehreren Faktoren, die mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferonhaltige Therapien assoziiert sind.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/ Jahr
a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir plus Ribavirin		12 Wochen	
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.		84
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		84
Sofosbuvir plus Ribavirin		24 Wochen	
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.		168
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		168
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin		24 Wochen	
Peginterferon alfa-2a	1x wöchentlich 1 Fertigspr.		24
Ribavirin	4 - 5 Kps. täglich		168
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin		24 Wochen	
Peginterferon alfa-2b	1x wöchentlich 1 Fertigpen		24
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		168
b) Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir plus Ribavirin		12 Wochen	
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.		84
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		84
Sofosbuvir plus Ribavirin		24 Wochen	
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.		168
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		168
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Der Wirkstoff Ribavirin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 47 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 67 kg (für Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren) zugrunde gelegt.<sup>4</sup> Die Dosierungsempfehlung von Ribavirin bei entsprechendem Körpergewicht lässt sich jeweils der Fachinformation des Kombinationspartners entnehmen.

<sup>4</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2013, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Peginterferon alfa wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert. Es werden Standardpatienten mit einer Körperoberfläche von 1,43m<sup>2</sup> (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 1,80m<sup>2</sup> (für Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren) zugrunde gelegt. Die Körperoberfläche berechnet sich aus dem Körpergewicht und der Körpergröße nach der Mosteller-Formel (siehe Fachinformation Peginterferon alfa-2a).

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Wirkstärke	Dosierung/Tag	Einheiten/Packung	Jahres-durchschnitts-verbrauch
a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sofosbuvir plus Ribavirin	12 Wochen	400 mg	400 mg	28	84
Sofosbuvir		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	252
Ribavirin		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	84	
				168	420
				84	
Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen	400 mg	400 mg	28	168
Sofosbuvir		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	504
Ribavirin		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	840
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin	24 Wochen	135 µg	135 µg/ Woche (1,43 m <sup>2</sup> KOF)	12	24
Peginterferon alfa-2a		180 µg	180 µg/ Woche (1,80 m <sup>2</sup> KOF)	12	24
Ribavirin		200 mg	800 mg (47 kg KG)	168	672
		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	840
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin	24 Wochen	150 µg	86 µg – 108 µg/Woche (1,43 m <sup>2</sup> bzw. 1,80 m <sup>2</sup> KOF)	4	24
Peginterferon alfa-2b		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	504
Ribavirin		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	840
b) Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sofosbuvir plus Ribavirin	12 Wochen	400 mg	400 mg	28	84
Sofosbuvir		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	252
Ribavirin		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	84	
				168	420
				84	

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Wirkstärke	Dosierung/Tag	Einheiten/Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen	400 mg	400 mg	28	168
Sofosbuvir		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	504
Ribavirin		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	840
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sofosbuvir	28	16.808,56 €	1,77 €	956,67 €	<b>15.850,12 €</b>
Kombinationspartner und Vergleichstherapien					
Ribavirin 200mg	84	377,65 €	1,77 €	17,40 €	<b>358,48 €</b>
Ribavirin 200mg	168	744,29 €	1,77 €	34,80 €	<b>707,72 €</b>
Peginterferon alfa-2a 135µg	12	2.898,98 €	1,77 €	264,96 €	<b>2.632,25 €</b>
Peginterferon alfa-2a 180µg	12	3.362,30 €	1,77 €	308,16 €	<b>3.052,37 €</b>
Peginterferon alfa-2b 150µg	4	1.446,39 €	1,77 €	79,47 €	<b>1.365,15 €</b>

Stand Lauer-Taxe: 1. März 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, sind 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.

Am 11. Oktober 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Oktober 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Januar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 19. Februar 2018 statt.

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. März 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Februar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	19. Februar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Februar 2018 14. März 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken