

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, $\geq 6$ und $< 18$ Jahre)**

Vom 1. April 2021

### **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/Velpatasvir (Epclusa) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten .....	12
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>18</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>18</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

Die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa) wurde am 01.08.2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 25. August 2020 hat Epclusa die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 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 21.09.2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir mit dem neuen Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C,  $\geq 6$  und  $< 18$  Jahre, eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2021 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/Velpatasvir 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/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 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):**

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:**

- Ledipasvir/Sofosbuvir

- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:**

- Sofosbuvir plus Ribavirin

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:**

- Ledipasvir/Sofosbuvir  
oder
- Glecaprevir/Pibrentasvir

- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:**

- Sofosbuvir plus Ribavirin  
oder
- Glecaprevir/Pibrentasvir

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:

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)
- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

**Zu 1.**

Im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C sind für Kinder im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren die Wirkstoffe Ribavirin, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Sofosbuvir und die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir zugelassen. Peginterferon alfa-2b wird derzeit nicht in Deutschland vertrieben.

## **Zu 2.**

Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

## **Zu 3.**

Im Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis C“ liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen vor. Für Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor: Ein Beschluss für Sofosbuvir vom 21. Januar 2021, sowie ein Beschluss zur Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Januar 2021.

## **Zu 4.**

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist.

In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen angewendet. Beispielsweise kann bei Kindern mit schwerem symptomatischen Verlauf eine Therapie mit (Peg)Interferon und Ribavirin angezeigt sein. In den Leitlinien wird empfohlen, Patienten in der vorliegenden Altersgruppe gemäß der Empfehlungen im Erwachsenenalter mit DAA zu therapieren.

### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Patienten mit Chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren beobachtendes Abwarten aufgrund fehlender geeigneter Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, da die einzige zugelassene Therapieoption PEG-IFN plus RBV in der vorliegenden Altersgruppe gemäß der aktuellen LL-Empfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen wird.

Auf Basis der Leitlinienempfehlung zugunsten der Behandlung mit DAAs und aufgrund der am 21.01.21 gefassten Beschlüsse zu Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6), und zu Sofosbuvir plus Ribavirin bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3), bei denen jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt wurde, kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten der vorliegenden Altersgruppe beobachtendes Abwarten als gleichermaßen zweckmäßig wie die Behandlung mit DAAs eingestuft wird. Der G-BA erachtet es daher als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Die Behandlung mit DAAs wird als sachgerecht angesehen und eine Unterteilung der Patientenpopulationen nach Genotyp – entsprechend des jeweils festgestellten Zusatznutzens – vorgenommen, und die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend bestimmt.

- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

#### **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. Sofosbuvir ist bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 2 und 3 in Kombination mit Ribavirin zugelassen. Glecaprevir/Pibrentasvir ist bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1 bis 6 zugelassen.

#### **Zu. 2**

Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im 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. Im Anwendungsgebiet für adoleszente Patienten liegt ein Beschluss zur Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 15. Februar 2018, ein Beschluss zu Sofosbuvir vom 5. April 2018 und ein Beschluss zu Glecaprevir/Pibrentasvir vom 17. Oktober 2019 vor. Dabei wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa festgestellt; für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 konnte dagegen kein Zusatznutzen für Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa anerkannt werden. Für Sofosbuvir wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa bzw. gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt. Für Glecaprevir/Pibrentasvir wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten sowohl mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 als auch mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin als nicht belegt festgestellt.

#### **Zu. 4**

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in

der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs Sofosbuvir (plus Ribavirin), Ledipasvir/Sofosbuvir sowie Glecaprevir/Pibrentasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden. Demnach stellt bei noch nicht vorbehandelten adoleszenten Patienten die Kombination Peginterferon plus Ribavirin zwar noch eine Alternative zu Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir dar, findet jedoch keine vorrangige Empfehlung mehr. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon wird nicht empfohlen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der für Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir festgestellte Zusatznutzen in den entsprechenden Patientengruppen (Infektion mit Genotyp 2 oder 3 bzw. Genotyp 1, 4, 5, oder 6) berücksichtigt. Darüber hinaus stellt Glecaprevir/Pibrentasvir – auch laut Einschätzung der Fachgesellschaften sowie der AkdÄ – eine zweckmäßige Therapieoption dar, welche ebenfalls hohe SVR-Raten (Sustained virological response) zeigt und für alle Genotypen eingesetzt werden kann.

Die Vermeidung der Nebenwirkungen einer Interferon-haltigen Therapie (insbesondere Wachstumsverzögerung und Gewichtsverlust) ist im vorliegenden Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung, weshalb Peginterferone – obgleich zugelassen – nicht als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden. Der Empfehlung gegen den Einsatz der Interferone folgen auch die schriftlichen Einschätzungen der Fachgesellschaften sowie der AkdÄ.

Daher wurde für Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6) Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Beide Therapieoptionen stellen dabei zwei gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen dar.

Für Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3) wurde Sofosbuvir plus Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Auch hier sind die beiden beschriebenen Therapiealternativen gleichermaßen zweckmäßig.

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:

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

Zusatznutzen nicht belegt

b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren Ergebnisse einer Teilpopulation (n=73) der Studie 1143 vor. Dabei handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie zur Untersuchung von Sofosbuvir/Velpatasvir bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit chronischen Hepatitis-C-Infektionen. Da die Dosierung in der Studie alters- und nicht körperlsgewichtsadjustiert war, wurde die Behandlung bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die bereits > 30 kg wogen, unterdosiert. Dies betraf 28 der 73 Kinder (38,4 %). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sich die beschriebene Unterdosierung nicht relevant auf die Studienergebnisse auswirkt. In der relevanten Teilpopulation waren überwiegend Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (n=56) eingeschlossen. Des Weiteren waren 11 Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 3, 2 Patienten mit Genotyp 2, 4 Patienten mit Genotyp 4 sowie kein Patient mit Infektionen vom Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen.

In der Studie wurde die Mortalität, das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde in der Teilpopulation der 6 bis < 12-jährigen Patienten in der Studie 1143 unter Sofosbuvir/Velpatasvir bei 68 von 73 (93,2 %) Patienten erreicht. Die Ergebnisse der Studie 1143 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wurden SVR12 und SVR 24 von 95-100% beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Für Sofosbuvir plus Ribavirin wurden SVR12 und SVR 24 von 94,4 -100% beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Große Effekte gegenüber der Neubestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie können daher nicht angenommen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 1143 mittels PedsQL 4.0 SF15 (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Short Form 15) zu Studienbeginn und 24 Wochen nach Therapieende erhoben. Das Instrument umfasst 15 Fragen zu den Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Es ergibt sich für

die gesamte Teilpopulation eine Änderung im Studienverlauf um 4,2 Punkte im Gesamtscore. Aufgrund der nichtvergleichenden Daten sind die Ergebnisse nicht ausreichend interpretierbar.

#### Nebenwirkungen

In der Studie 1143 traten jeweils zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und zwei Abbrüche wegen unerwünschten Ereignissen auf.

#### Gesamtbewertung / Fazit

Die vorgelegte einarmige Studie 1143 ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde in der Teilpopulation der 6 bis < 12-jährigen Patienten in der Studie 1143 unter Sofosbuvir/Velpatasvir bei 68 von 73 (93,2 %) Patienten erreicht. Die Ergebnisse der Studie 1143 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin.

Es traten keine Todesfälle, und nur zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie zwei unerwünschte Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Die vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht ausreichend interpretierbar.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

Zusatznutzen nicht belegt

- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

Da der pharmazeutische Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Infektion keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Für Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie vor. Im Dossier leitet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ab.

Aufgrund der am 21.01.21 gefassten Beschlüsse zu Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6), und zu Sofosbuvir plus Ribavirin bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3), bei denen jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt wurde, erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber einer Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotypen 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin (Genotypen 2 oder 3) bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C treffen zu können.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Sofosbuvir/Velpatasvir mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses für Patientenpopulationen a) und b) bis zum 1. Oktober 2021 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sofosbuvir/Velpatasvir erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sofosbuvir/Velpatasvir aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Epclusa mit dem Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir.

Sofosbuvir/Velpatasvir ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen unterschieden.

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):
- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

#### Patientenpopulation a) und b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung von Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie 1143 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Der Beschluss für die Patientenpopulationen a) und b) ist befristet bis 1. Oktober 2021.

#### Patientenpopulation c) und d)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir (Genotyp 2 oder 3) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Infektion wurden keine Daten vorlegt.

Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

## **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. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelte die Zahlen mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert-Koch-Institut übermittelten Meldedfälle. Aufgrund dieses

Vorgehens wird die geschätzte Patientenzahl als plausibel angesehen, da davon auszugehen ist, dass so gut wie alle Jugendlichen mit Hepatitis-C-Infektion aufgrund der Meldepflicht erfasst werden. Dennoch verbleiben Unsicherheiten bezüglich ggf. geheilter und noch nicht diagnostizierter Patienten.

Insgesamt wird die Anzahl in der Größenordnung als plausibel eingeschätzt, jedoch bestehen Unsicherheiten, da insbesondere die Herleitung der Anzahl der Jugendlichen auf eigenen Annahmen ohne Quellenangaben basiert. Des Weiteren erfolgt keine Unterscheidung der Teilpopulationen in der Kalkulation zur Anzahl jugendlicher Patienten.

### 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 (Sofosbuvir/Velpatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. März 2021): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_de.pdf).

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

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	Kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)		
Sofosbuvir + Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 2
Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3
Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):		

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1, 4-6 ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1, 4-6 mit Zirrhose
Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):		
Sofosbuvir + Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 2
Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 2 ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 2 mit Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	16 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 3 mit Zirrhose

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenpopulation a: Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Patientenpopulation b: Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Sofosbuvir +	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ribavirin	2 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Sofosbuvir +	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Ribavirin	2 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Patientenpopulation c: Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Patientenpopulation d: Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)				
Sofosbuvir +	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ribavirin	2 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Sofosbuvir +	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Ribavirin	2 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 16 Wochen	112	1	112

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg (für Patienten im Alter von 6 Jahren) bzw. 47,1 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) und 67 kg (im Alter von 17 Jahren) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Sofosbuvir/Velpatasvir	200 mg/50 mg -	200 mg/50 mg -	1 x 200 mg/50 mg -	84	84 x 200 mg/50 mg -
	400 mg/100 mg	400 mg/100 mg	1 x 400 mg/100 mg		84 x 400 mg/100 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Patientenpopulation a: Patienten im Alter zwischen 6 und &lt; 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)</b>					
Ledipasvir / Sofosbuvir	45mg/ 200 mg -	45mg/ 200 mg -	1 x 45mg/200 mg -	56	56 x 45mg/ 200 mg -
	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		56 x 90 mg/400 mg
	45mg/ 200 mg -	45mg/ 200 mg -	1 x 45mg/200 mg -	84	84 x 45mg/ 200 mg -
	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		84 x 90 mg/400 mg
	45mg/ 200 mg -	45mg/ 200 mg -	1 x 45mg/200 mg -	168	168 x 45mg/ 200 mg -
	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		168 x 90 mg/400 mg
<b>Patientenpopulation b: Patienten im Alter zwischen 6 und &lt; 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)</b>					
Sofosbuvir +	200 mg- 400 mg	200 mg- 400 mg	1 x 200 mg- 1 x 400 mg	84	84 x 200 mg- 84 x 400 mg
Ribavirin	7,5 mg/kg = 160 mg und 200 mg	15 mg/ kg = 360 mg -	1 x 200 mg + 1 x 160 mg	84	84 x 360 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg = 640 mg	2 x 320 mg		84 x 640 mg
Sofosbuvir +	200 mg- 400 mg	200 mg- 400 mg	1 x 200 mg- 1 x 400 mg	168	168 x 200 mg - 168 x 400 mg
Ribavirin	7,5 mg/kg = 160 mg und 200 mg 7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg = 360 mg - 15 mg/kg = 640 mg	1 x 200 mg + 1 x 160 mg 2 x 320 mg	168	168 x 360 mg - 168 x 640 mg
Patientenpopulation c: Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)					
Ledipasvir / Sofosbuvir	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg	56	56 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg	84	84 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg	168	168 x 90 mg/400 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 300 mg / 120 mg	56	168 x 300 mg / 120 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 300 mg / 120 mg	84	252 x 300 mg / 120 mg
Patientenpopulation d: Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)					
Sofosbuvir +	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	84	84 x 400 mg
Ribavirin	200 mg – 600 mg	600 mg - 1.000 mg	3 x 200 mg - 5 x 200 mg	84	252 x 200 mg - 420 x 200 mg
Sofosbuvir +	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	168	168 x 400 mg
Ribavirin	200 mg –	600 mg -	3 x 200 mg -	168	504 x 200 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	600 mg	1.000 mg	5 x 200 mg		840 x 200 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg / 40 mg	56	168 x 100 mg / 40 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg / 40 mg	84	252 x 100 mg / 40 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg / 40 mg	112	336 x 100 mg / 40 mg

### Kosten:

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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Sofosbuvir/ Velpatasvir	28 FTA	9.996,71 €	1,77 €	0,00 €	9.994,94 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Glecaprevir / Pibrentasvir	84 FTA	14.995,06 €	1,77 €	0,00 €	14.993,29 €
Ledipasvir / Sofosbuvir	28 FTA	14.995,06 €	1,77 €	0,00 €	14.993,29 €
Ribavirin 200 mg <sup>2</sup>	84 FTA	385,07 €	1,77 €	17,75 €	365,55 €
Ribavirin 40 mg/ml	100 ml LSE	133,09 €	1,77 €	6,76 €	124,56 €
Sofosbuvir 200 mg und 400 mg	28 FTA	14.349,04 €	1,77 €	0,00 €	14.347,27 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021

<sup>2</sup> Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

### 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 Fachinformation 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 Fachinformation 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.

Die HCV-RNA-Testung ist nicht aufgeführt, weil davon auszugehen ist, dass diese regelhaft bei allen aktiven Therapien anfällt.

### **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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 21. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. September 2020 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 23. Dezember 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2021 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 23. März 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2021 8. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Februar 2021 3. März 2021 17. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken