

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.09.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis <18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp.....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHC	Chronische Hepatitis C
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLE	Glecaprevir
GM	German Modification
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer
IFN	Interferon
IL	Interleukin
komp.	Kompensiert
LDV	Ledipasvir
NS	Nichtstruktur-Protein
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PIB	Pibrentasvir
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
TN	Therapienaiv
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sofosbuvir/Velpatasvir
Handelsname:	Epclusa®
ATC-Code:	J05AP55
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	SOF: 41342 VEL: 41393
Pharmazentralnummer (PZN)	SOF/VEL (400/100 mg): 12391477 SOF/VEL (200/50 mg): 16528275
ICD-10-GM-Code	B18.2
Alpha-ID	I29602
<small>ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ASK: Arzneistoffkatalog; GM: German Modification; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; PZN: Pharmazentralnummer; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</small>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion 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). ^b	6. Juli 2016 Erweiterung des Anwendungsgebiets: 25. August 2020	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: SOF/VEL bei Erwachsenen wurde nach der in 2016 erfolgten Zulassung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2016-07-15-D-247), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg umfasst.</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 25. August 2020 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: Epclusa[®] wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion angewendet. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 06. Juli 2016 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulationen der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1-,4-, 5- oder 6-Infektion ^c	<u>LDV/SOF</u> oder GLE/PIB
	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion ^c	<u>SOF+RBV</u> oder GLE/PIB
	Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einer HCV-Infektion ^d	Beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichen zu markieren.

c: Im Beratungsgespräch vom 9. August 2019 wurde für Jugendliche mit den HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 LDV/SOF und für Jugendliche mit den HCV-GT 2 oder 3 SOF (in Kombination mit RBV) als zVT festgelegt. Im Beratungsgespräch vom 10. Juni 2020 wurde die im Beratungsgespräch am 9. August 2019 festgelegten zVT bestätigt, sowie als weitere zVT für alle Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren unabhängig vom GT zusätzlich GLE/PIB festgelegt.

d: Im Beratungsgespräch vom 10. Juni 2020 wurde für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt. Dies begründet sich darin, dass zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nur die nebenwirkungsträchtige und unzureichend wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für diese Population zugelassen war. Seit Juni resp. Juli 2020 sind die DAA SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen und stehen somit in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zur Verfügung. Da die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, wird formal korrekt für das Dossier die vom G-BA festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen. Aus der im Zuge des europäischen Zulassungsverfahrens erfolgten Eingrenzung des Anwendungsgebiets auf Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg ergibt sich keine Anpassung der zVT.

CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es haben zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT für SOF/VEL in den hier zu bewertenden Patientenpopulationen stattgefunden.

Für das Anwendungsgebiet CHC bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren wurde vom G-BA am 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-125) als zVT Ledipasvir (LDV)/SOF und SOF (in Kombination mit Ribavirin [RBV]) in Abhängigkeit vom Genotyp (GT) festgelegt.

Im zweiten Beratungsgespräch am 10. Juni 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-070) wurde die bereits für die Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren festgelegte zVT für SOF/VEL für alle GT durch Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) ergänzt, sowie als zVT im Anwendungsgebiet CHC bei Kindern von 6 bis <12 Jahren „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt. Dies ist darin begründet, dass zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nur die nebenwirkungsträchtige und unzureichend wirksame Therapie aus Peginterferon alfa (PEG-IFN)+RBV für diese Population zugelassen war. Seit Juni resp. Juli 2020 sind zwar nun ebenfalls die DAA SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen, da jedoch zum aktuellen Zeitpunkt eine Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF+RBV und LDV/SOF in der Population der Kinder von 6 bis <12 Jahren noch nicht abgeschlossen ist, wird hier formal korrekt die vom G-BA festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen. Aus der nachträglich erfolgten Eingrenzung des Anwendungsgebiets auf Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg ergibt sich keine Anpassung der zVT.

Der Festlegung des G-BA für die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und für die Population der Kinder von 6 bis <12 Jahren wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im vorliegenden Dossier ist die beste verfügbare Evidenz die nicht-randomisierte, nicht-vergleichende multizentrische klinische Phase-II-Studie GS-US-342-1143, im Folgenden als G342-1143 bezeichnet¹.

Endpunkt: Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie (SVR12)

Bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren liegt SVR12 bei 95,1% (97/102). Folgende fünf Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Relapse: Eine Patientin (17 Jahre) brach die Einnahme der Studienmedikation aufgrund einer Schwangerschaft an Tag 29 ab und hatte daraufhin einen Relapse.
- Lost-to-follow-up: Vier Patienten hatten keine Untersuchung zur Follow-up-Woche 12.

Bei Kindern von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht liegt SVR12 in der Zulassungspopulation bei 93,3% (42/45). Folgende drei Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Abbruch aufgrund von unerwünschtem Ereignis (UE): Bei einer Patientin (8 Jahre) wurde die Einnahme der Studienmedikation aufgrund eines UE (Ausspucken der Studienmedikation) an Tag 7 abgebrochen.

¹ Aufgrund der erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens implementierten körperlsgewichtsadaptierten Dosierung mit einem Cut-off bei ≥ 30 kg wurden adoleszente Patienten mit einem Körpergewicht von <30 kg in Kohorte 1 potentiell zu hoch dosiert behandelt. Da insgesamt nur zwei Patienten betroffen waren, wird auf eine separate Darstellung der zulassungskonform behandelten Patienten verzichtet. Die pädiatrischen Patienten in Kohorte 2 (Kinder 6 bis <12 Jahre) mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg wurden potentiell zu niedrig dosiert behandelt. Da dies 38,4% der eingeschlossenen Kinder betrifft, wird im vorliegenden Dossier für die Kohorte 2 vorrangig die zulassungskonforme Teilpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht (als Zulassungspopulation bezeichnet) betrachtet und die Gesamtpopulation der Kohorte 2 ergänzend dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Lost-to-follow-up: Zwei Patienten hatten keine Untersuchung zur Follow-up-Woche 12.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigen sich konsistente Ergebnisse (SVR12: 93,2%).

Sowohl für Jugendliche als auch für Kinder in der Gesamtpopulation (Kohorten 1 und 2) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Subgruppen.

Endpunkt: UE

Bei 75,5% der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren trat mindestens ein UE auf. Zwei Patienten (2,0%) berichteten UE, die als schwerwiegend und als Grad ≥ 3 eingestuft wurden: Eine Patientin (14 Jahre) hatte eine bipolare Störung, Suizidgedanken und Suizidversuche. Eine weitere Patientin (13 Jahre) berichtete ebenfalls Suizidgedanken. Es gab keine Abbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle. Die häufigsten UE (Preferred Term [PT], die bei $\geq 10\%$ der Gesamtpopulation auftraten) waren Übelkeit, Fatigue und Kopfschmerzen.

Bei 82,2% der Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht in der Zulassungspopulation trat mindestens ein UE auf. Zwei Patienten berichteten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Eine Patientin (8 Jahre) litt unter der Verschlimmerung einer Verstopfung; eine weitere Patientin (6 Jahre) hatte akustische Halluzinationen, letzteres UE wurde als Grad ≥ 3 eingestuft. Bei zwei Patienten wurde die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen (PT Problem bei der Produktanwendung [Ausspucken der Studienmedikation] und PT akustische Halluzinationen). Die häufigsten UE (PT, die bei $\geq 10\%$ der Zulassungspopulation auftraten) waren Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Husten.

In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Im Nebenwirkungsprofil der pädiatrischen Patienten zeigten sich keine Unterschiede zu erwachsenen, respektive adoleszenten Patienten.

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Sowohl bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren also auch bei Kindern von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht zeigten sich kaum Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Patienten unter der Therapie mit SOF/VEL konstant. In der Gesamtpopulation der Kinder von 6 bis <12 Jahren zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>Kinder und Jugendliche von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit einer chronischen HCV-Infektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche von 12 bis <18 Jahren^c • Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht 	<p>Nein</p> <p>Ja</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Laut Stolzenberg et al. haben Jugendliche im Alter von 12 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,3 kg (Jungen) bzw. 50,3 kg (Mädchen), in der Studie G342-1143 betrug das Mindestgewicht bei Jugendlichen 21,5 kg. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Jugendliche im Alter von 12 Jahren mehr als 17 kg wiegen, daher wird für diese Teilpopulation auf den Zusatz „mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg“ verzichtet. HCV: Hepatitis C-Virus</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

SOF/VEL wurde am 6. Juli 2016 für die Behandlung der CHC (alle Genotypen) bei Erwachsenen zugelassen. Mit Beschluss vom 5. Januar 2017 hat der G-BA für Patienten mit HCV-GT 2 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit HCV-GT 3 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT SOF+RBV festgestellt. Für SOF/VEL+RBV wurde für Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit den HCV-GT 2, 3, 4, 5 oder 6 im Vergleich zu Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Für Patienten mit HCV-GT 1 sowie HCV-GT 4, 5 und 6 galt ein Zusatznutzen als nicht belegt. Seit der Zulassungserweiterung vom 25. August 2020 steht SOF/VEL auch Kindern und Jugendlichen von 6 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 17 kg zur Verfügung.

Die nachfolgende Ableitung des Zusatznutzens von SOF/VEL erfolgt auf Basis der Ergebnisse der SVR12 und der UE der nicht-vergleichenden, offenen, multizentrischen Studie G342-1143, unterstützend werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) angeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Dosierung in der Zulassungsstudie ist ausschließlich altersadaptiert erfolgt², die zusätzliche Implementierung von körperrgewichtsadaptierten Cut-Offs bei ≥ 17 kg und < 30 kg für SOF/VEL 200/50 mg wurde erst im Verlauf des Zulassungsverfahrens vorgenommen. Entsprechend wurden Jugendliche mit einem Körpergewicht < 30 kg mit der adulten 400/100 mg-Formulierung in Kohorte 1 zu hoch dosiert behandelt, während Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg mit der pädiatrischen 200/50 mg-Formulierung in Kohorte 2 unterdosiert behandelt wurden.

Da in Kohorte 1 nur zwei Patienten nicht zulassungskonform behandelt wurden, wird auf die separate Darstellung der zulassungskonform behandelten Population verzichtet. In Kohorte 2 wurden insgesamt 28 von 73 Patienten (38,4%) nicht zulassungskonform behandelt, weshalb die Zulassungspopulation separat dargestellt und vorrangig zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

SOF/VEL ist mit den verfügbaren Optionen hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit grundsätzlich vergleichbar, insofern sind statistisch signifikante Unterschiede zwischen SOF/VEL und der jeweiligen zVT (SOF, LDV/SOF oder GLE/PIB) in der Population der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) nicht zu erwarten, weshalb für diese Population für SOF/VEL im Vergleich zur zVT kein Zusatznutzen abgeleitet wird.

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Für therapienaive Kinder steht zulassungsgemäß nur die für Erwachsene und Jugendliche obsolete Therapie PEG-IFN+RBV zur Verfügung, die jedoch nur dann eingesetzt werden sollte, wenn zwingend erforderlich; die Interferon (IFN)-freien DAA-Regime LDV/SOF (HCV-GT 1, 4, 5, 6) und SOF+RBV (HCV-GT 2, 3) wurden erst im Juni, resp. Juli 2020 zugelassen und noch nicht durch den G-BA bewertet. Vom G-BA wurde daher die zVT „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt.

SVR12

Grundsätzlich besteht bei Kindern die Möglichkeit einer Spontanelimination des Virus, die jedoch nach dem 4. Lebensjahr nach vertikaler Infektion äußerst unwahrscheinlich ist, entsprechend ist unter der zVT „Beobachtendes Abwarten“ keine Elimination des Virus zu erwarten.

Unter SOF/VEL liegt die SVR12-Rate bei 93,3% (42/45) in der Zulassungspopulation und trotz der Unterdosierung bei nahezu 40% der Kinder auch in der Gesamtpopulation bei 93,2% (68/73), somit können mit SOF/VEL nahezu alle HCV-infizierten Kinder geheilt werden.

Daher liegt eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **SVR12** ein

² Für Kohorte 2 (Kinder 6 bis <12 Jahre) wurde ein Cut-off bei ≥ 17 kg zwar vorübergehend aufgenommen (Protokoll Amendment 3), final jedoch nicht integriert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anhaltspunkt für einen **erheblichen Zusatznutzen** von SOF/VEL bei Kindern (6 bis <12 Jahre) in der Zulassungspopulation.

UE

SOF/VEL ist auch bei Kindern sehr gut verträglich: In der Studie G342-1143 traten in der Zulassungspopulation nur zwei SUE auf, davon wurde eines als Grad ≥ 3 eingestuft. Die häufigsten UE (PT, die bei $\geq 10\%$ der Zulassungspopulation auftraten) waren Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Fatigue, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Husten.

Bleibt eine CHC unbehandelt, können bei Kindern Symptome wie Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Inappetenz, Völlegefühl und Oberbauchbeschwerden bestehen; auch extrahepatische Manifestationen wurden beschrieben. Bis zu 20% der Patienten entwickeln infolge ihrer HCV-Infektion eine Leberzirrhose, bis zu 5% der Patienten ein HC. Auch unter der zVT „Beobachtendes Abwarten“ muss also mit dem Auftreten von UE aufgrund einer unbehandelten CHC gerechnet werden.

Daher liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, und es ergibt sich für den Endpunkt **UE** ein **Anhaltspunkt** für einen **geringen Zusatznutzen** von SOF/VEL bei Kindern (6 bis <12 Jahre) in der Zulassungspopulation.

HRQoL

In der Zulassungspopulation der Kinder zeigten sich kaum Schwankungen hinsichtlich Physischer Gesundheit, Psychosozialer Gesundheit und Gesamtscore. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Patientensicht unter Therapie mit SOF/VEL konstant.

Aufgrund nur geringer Veränderungen bei unklarer klinischer Relevanz wird hier kein Zusatznutzen abgeleitet.

Fazit

Mit SOF/VEL steht Kindern von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht unabhängig von Behandlungs-/Zirrhosestatus erstmals eine pangenotypische, IFN- und RBV-freie, sehr gut verträgliche und wirksame Therapieoption zur Verfügung. Somit ist für SOF/VEL in der Gesamtschau aus SVR12 und UE ein **erheblicher Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) im Vergleich zu „Beobachtendes Abwarten“ abzuleiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Ziel der Therapie der CHC ist die mit einer Heilung gleichzusetzende Elimination des Virus und damit konsekutiv die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, können die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, die Lebensqualität verbessert, das Infektionsrisiko aufgehoben und das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms, das die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation darstellt, vermindert werden.

Die Zielpopulation des vorliegenden Nutzendossiers sind Jugendliche (12 bis <18 Jahre) und Kinder (6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg) mit einer chronischen HCV-Infektion.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Mit den heute verfügbaren ebenso wirksamen wie verträglichen, teilweise sogar pangenotypischen Therapieoptionen kann im Grunde jeder HCV-Infizierte Erwachsene und Jugendliche unabhängig von HCV-GT und Zirrhosestatus mit einer sehr gut verträglichen und kurzen (12-wöchig, teilweise sogar 8-wöchig) Therapie geheilt werden.

Anders als bei den Erwachsenen und Jugendlichen waren bis vor kurzem die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder mit der nebenwirkungsträchtigen und unzureichend wirksamen Therapie aus PEG-IFN+RBV als der einzigen eingeschränkt zugelassenen Therapieoption mehr als limitiert. Seit Juni resp. Juli 2020 sind jetzt auch die DAA LDV/SOF und SOF+RBV

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für Kinder ab 3 Jahren zugelassen: LDV/SOF für die HCV-GT 1, 3³-6 und SOF+RBV für die HCV-GT 2 oder 3. Mit SOF/VEL ist für diese Patientenpopulation erstmals ein pangenotypisches und RBV-freies Regime zugelassen.

Daher deckt die Zulassungserweiterung von SOF/VEL auf Kinder ab dem Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine Verbesserung der therapeutischen Optionen dar.

Mit dem pangenotypischen Regime SOF/VEL können bei sehr guter Verträglichkeit und einer kurzen Therapiedauer von nur 12 Wochen alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg, unabhängig vom HCV-GT, behandelt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit einer chronischen HCV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche von 12 bis <18 Jahren • Kinder von 6 bis <12 Jahren 	56-82 ^b 23-42 ^{b,c}
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. c: Die Zulassung umfasst nur Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg. Da das Körpergewicht bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt wurde, kann es zu einer Überschätzung kommen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3

³ HCV-GT 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit einer chronischen HCV-Infektion ^b	Kinder von 6 bis <12 Jahren mit 17 bis <30 kg Körpergewicht	erheblich	23-42 ^{c,d}
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Ein Zusatznutzen wird nur für die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren und mit 17 bis <30 kg Körpergewicht beansprucht. Aufgrund der bereits vorhandenen, mit SOF/VEL hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbaren, Therapieoptionen für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren wird für diese Patientenpopulation im vorliegenden Nutzendossier für SOF/VEL im Vergleich zur zVT kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>c: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>d: Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde, aufgrund der im Rahmen des Zulassungsverfahrens implementierten körperlsgewichtsadaptierten Dosierung auf Kinder von 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 17 kg bis <30 kg eingeschränkt. Da das Körpergewicht bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt wurde, kann es zu einer Überschätzung kommen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit chronischer HCV-Infektion	29.228,79 € 58.457,58 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Kosten für eine SOF/VEL-Tablette sind unabhängig von der Dosierung identisch (siehe Modul 3; Abschnitt 3.3.3). Daher entstehen nur höhere Kosten, wenn ein Patient die hohe Dosierung (SOF/VEL: 400/100 mg) nicht schlucken kann und deshalb 2 Tabletten in der niedrigen Dosierung (SOF/VEL: 200/50 mg) verabreicht bekommt.
HCV: Hepatitis C-Virus

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion ^b	LDV/SOF für 8 Wochen ^c	TN Jugendliche 12-18 Jahre, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	29.315,52 € 58.546,04 € ^d

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		LDV/SOF±RBV für 12 Wochen ^e	Jugendliche, 12- <18 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	43.930,78 €89.557,32 € ^{f,d}
		LDV/SOF für 24 Wochen	Jugendliche, 12- <18 Jahre HCV-GT 1, 4-6 mit komp. Zirrhose	87.776,56 €175.468,12 € ^f
		SOF+RBV für 12 Wochen	Jugendliche, 12- <18 Jahre, HCV-GT 2	43.109,89 €85.778,94 € ^f
		SOF+RBV für 24 Wochen	Jugendliche, 12- <18 Jahre, HCV-GT 2 ^g oder 3	86.135,56 €171.473,66 € ^f
		GLE/PIB für 8-16 Wochen	Jugendliche 12- <18 Jahre, HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	29.315,52 €58.546,04 €
	Kinder von 6 bis <12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit chronischer HCV-Infektion	Beobachtendes Abwarten ^h	Kinder 6- <12 Jahre	Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Laut Stolzenberg et al. haben Jugendliche im Alter von 12 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,3 kg (Jungen) bzw. 50,3 kg (Mädchen), in der Studie G342-1143 betrug das Mindestgewicht bei Jugendlichen 21,5 kg. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Jugendliche im Alter von 12 Jahren mehr als 17 kg wiegen, daher wird für diese Teilpopulation auf den Zusatz „mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg“ verzichtet.

c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden.

d: Die Kosten für eine Tablette/Granulat-Beutel sind unabhängig von der Dosierung identisch (siehe Modul 3; Abschnitt 3.3.3). Daher entstehen nur höhere Kosten, wenn ein Patient die hohe Dosierung (LDV/SOF: 90/400 mg; SOF: 400 mg) nicht schlucken kann und deshalb 2 Tabletten in der niedrigen Dosierung (LDV/SOF: 45/200 mg; SOF: 200 mg) oder als Granulat verabreicht bekommt. Die niedrig-dosierte Filmtablette wird spätestens im August, die Granulat-Formulierung spätestens im Oktober 2020 in Deutschland zur Verfügung stehen.

e: Harvoni® (LDV/SOF) (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ kann LDV/SOF auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden.

f: Die angegebene Spanne ergibt sich aus den Kosten der LDV/SOF-Therapie ohne RBV sowie der LDV/SOF-Therapie in Kombination mit RBV.

g: Laut Fachinformation kann bei Patienten mit CHC vom GT 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<p>Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.</p> <p>h: Im Beratungsgespräch vom 10. Juni 2020 wurde für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt. Dies begründet sich darin, dass zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs nur die nebenwirkungsträchtige und unzureichend wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für diese Population zugelassen war. Seit Juni resp. Juli 2020 sind die DAA SOF (in Kombination mit RBV) sowie LDV/SOF für Patienten mit CHC ab 3 Jahren zugelassen und stehen somit in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zur Verfügung. Da die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens von SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen ist, wird formal korrekt für das Dossier die vom G-BA festgelegte zVT „Beobachtendes Abwarten“ herangezogen.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von SOF/VEL sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung der CHC erfahrenen Arzt durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosierung von Eplclusa bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg basiert auf dem Gewicht, wie in Tabelle 1-12 angegeben.

Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis <18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp

Körpergewicht (kg)	Dosierung der Eplclusa Tabletten	Tagesdosis SOF/VEL	Empfohlenes Behandlungsregime
≥30	Eine 400 mg/100 mg Tablette, einmal täglich oder zwei 200 mg/50 mg Tabletten, einmal täglich	400 mg/100 mg pro Tag	Eplclusa für 12 Wochen
17 bis <30	Eine 200 mg/50 mg Tablette, einmal täglich	200 mg/50 mg pro Tag	

SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

SOF/VEL sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir, starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren enthalten. Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit mittelstarken P-gp-Induktoren und/oder mittelstarken CYP-Induktoren oder Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen. Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, verringern die Konzentration von Velpatasvir. Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit SOF/VEL engmaschig zu überwachen, dies gilt auch bei gleichzeitiger Anwendung von SOF/VEL und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Digoxin. Untersuchungen auf eine Hepatitis B-Virus (HBV)-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden. Patienten, die Epclusa gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) oder mit TDF in Kombination mit einem geboosterten Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf TDF-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird SOF/VEL nicht empfohlen.