

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.10.2021

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.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
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).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsdauer für SOF/VEL/VOX für alle HCV-GT bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHC	Chronische Hepatitis C
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLE	Glecaprevir
GM	German Modification
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LDV	Ledipasvir
NS	Nichtstruktur-Protein
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein
PIB	Pibrentasvir
PT	Preferred Term

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
RAV	Resistenz-assoziierte Variante
RBV	Ribavirin
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiiv
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir
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/Voxilaprevir
Handelsname:	Vosevi®
ATC-Code:	J05AP56
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	SOF: 41342 VEL: 41393 VOX: 43216
Pharmazentralnummer (PZN)	SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg): 13655317 SOF/VEL/VOX (200/50/50 mg): 17587015
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; VOX: Voxilaprevir</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
Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^b	26. Juli 2017 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 16. September 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: SOF/VEL/VOX bei Erwachsenen wurde nach der in 2017 erfolgten Zulassung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-300), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg umfasst. AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir		

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 16. September 2021 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: SOF/VEL/VOX wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion angewendet. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 26. Juli 2017 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</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,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	DAA-naive Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	
	• HCV-GT 1, 4-6	LDV/SOF oder GLE/PIB
	• HCV-GT 2 oder 3	SOF+RBV oder GLE/PIB
	DAA-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion^c	
	• NS5A-naiv ^d	LDV/SOF oder GLE/PIB
	• NS5A-erfahren	Beobachtendes Abwarten
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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 Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) wird, getrennt nach NS5A-naiv und -erfahren, ergänzend betrachtet.</p> <p>d: DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche können zulassungsgemäß nur mit SOF+RBV±PEG-IFN vorbehandelt sein. Für diese Patienten kommt entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT eine Re-Therapie mit LDV/SOF oder GLE/PIB in Frage.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL)/Voxilaprevir (VOX) für das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wurde am 24. Juni 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-110) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt festgelegt:

- Hepatitis C-Virus (HCV)-Genotyp (GT) 1, 4-6: Ledipasvir (LDV)/SOF oder Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB)
- HCV-GT 2 oder 3: LDV+Ribavirin (RBV) oder GLE/PIB

Der Festlegung des G-BA wird grundsätzlich gefolgt. Die Teilpopulation der direkt antiviral wirkenden Substanz (DAA)-erfahrenen Jugendlichen wird aus Gründen der Vollständigkeit separat und ergänzend betrachtet, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für eben diese Patientengruppen entwickelt wurde, auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich hier nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt. Diese wurde aufgrund der zulassungsgemäß unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie nochmals nach Art der Vortherapie unterteilt:

Nichtstruktur-Protein (NS)5A-naive Patienten können mit den vom G-BA festgelegten Behandlungsoptionen re-therapiert werden, dementsprechend ergibt sich für diese Teilpopulation als zVT LDV/SOF oder GLE/PIB.

Für die Re-Therapie von DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen gibt es derzeit keine zugelassene Therapieoption, somit ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen die zVT beobachtendes Abwarten.

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-367-1175, im Folgenden als G367-1175 bezeichnet.

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

Alle 21 Patienten der Studie G367-1175 zeigten 12 Wochen nach Therapieende SVR.

Endpunkt: Unerwünschtes Ereignis (UE)

Bei 71,4% der Patienten trat mindestens ein UE auf. Bei einer Patientin (4,8%) lag eine Hypertonie vor, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) und als Grad 2 eingestuft wurde. Es gab keine UE vom Grad ≥ 3 , keine Abbrüche aufgrund von UE und keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (Preferred Terms (PT), die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Kopfschmerzen, Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Diarrhö, Fatigue, Rhinitis, Asthenie, Schwindel und Husten.

Bei den UE von Interesse zeigten sich Ereignisse aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 5 Patienten (23,8%). Es traten keine psychiatrischen Erkrankungen (SOC), keine Anämien (PT) und keine Exantheme auf.

Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Es zeigten sich nur marginale 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/VOX konstant.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	DAA-naive und DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion	Nein
	DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein

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/VOX wurde am 26. Juli 2017 für die Behandlung der CHC (alle GT) bei Erwachsenen zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für DAA-naive Patienten im Vergleich zu den zVT LDV/SOF respektive SOF+RBV oder SOF/VEL sowie für DAA-erfahrene Patienten im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie¹ keinen Zusatznutzen festgestellt.

¹ Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Protease-Inhibitoren sind zu berücksichtigen.

In nationalen und internationalen Leitlinien wird SOF/VEL/VOX für therapieerfahrene und therapienaive Erwachsene unabhängig vom HCV-GT empfohlen, dies sowohl für die Erst- als auch die Re-Therapie, wobei die Substanzkombination in der klinischen Praxis im Grunde ausschließlich bei DAA-erfahrenen Patienten eingesetzt wird. Seit der Zulassungserweiterung vom 16. September 2021 steht SOF/VEL/VOX nun auch Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zur Verfügung.

DAA-naive Jugendliche (Teilpopulationen 1a und 1b) sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a)

DAA-naive Jugendliche mit HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion (Teilpopulation 1a) können zulassungsgemäß mit LDV/SOF behandelt werden, DAA-naive Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion (Teilpopulation 1b) mit SOF (+RBV). Des Weiteren stehen mit GLE/PIB und SOF/VEL weitere pangenotypische DAA-Therapien zur Verfügung.

DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche (Teilpopulation 2a) können nach Versagen der NS5A-Inhibitor-freien Therapie mit LDV/SOF oder GLE/PIB re-therapiert werden.

SOF/VEL/VOX ist bei DAA-naiven sowie DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen mit den oben genannten Optionen hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar, insofern sind statistisch signifikante Unterschiede zwischen SOF/VEL/VOX und der jeweiligen zVT nicht zu erwarten, weshalb für diese Populationen kein Zusatznutzen abgeleitet wird.

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b)

Zwar wurden in die hier relevante Studie G367-1175 keine DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen eingeschlossen, allerdings kann für diese Population ein Zusatznutzen für SOF/VEL/VOX aufgrund der hier vorliegenden besonderen Fallkonstellation abgeleitet werden, auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt.

Grundsätzlich ist die Re-Therapie nach Versagen einer NS5A-freien Vortherapie klinisch eher unproblematisch, während die Re-Therapie nach Versagen von NS5A-Inhibitoren mit Resistenz-assoziierten Varianten (RAV) nach wie vor eine Herausforderung darstellt, da die Wirksamkeit von DAA aufgrund von unter Therapie selektierten RAV des HCV bei der Re-Therapie beeinträchtigt sein kann. RAV können nach Therapieversagen bei 80-90% der Patienten nachgewiesen werden, wobei die Dauer der Nachweisbarkeit je nach Substanzklasse variiert. So persistieren die bei Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor selektierten RAV zumeist über Jahre und es zeigt sich in der Klasse der NS5A-Inhibitoren eine ausgeprägte Kreuzresistenz gegen andere NS5A-Inhibitoren. Dies ist klinisch besonders relevant, da alle für die Ersttherapie empfohlenen Standardtherapien einen NS5A-Inhibitor enthalten und daher bei den allermeisten Patienten ein Versagen unter einer NS5A-haltigen Therapie vorliegt.

Die klinische Evidenz zur Re-Therapie bei DAA-Versagen ist generell begrenzt und die therapeutischen Optionen sind limitiert. Grundsätzlich nicht empfehlenswert ist sowohl gemäß der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

(DGVS) als auch gemäß der aktuellen Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) eine Wiederholung der eingesetzten DAA-Therapie ohne Beachtung viraler Resistenzen. Für Erwachsene ohne oder mit kompensierter Zirrhose nach Versagen auf eine DAA-Therapie wird SOF/VEL/VOX für 12 Wochen empfohlen. Speziell für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es aktuell keine zugelassenen Re-Therapien. Somit ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen die zVT beobachtendes Abwarten bevor ab einem Alter von 18 Jahren zulassungsgemäß mit SOF/VEL/VOX behandelt werden kann.

Mit der Erweiterung der Zulassung von SOF/VEL/VOX können nun bei sehr guter Verträglichkeit und einer kurzen Therapiedauer von nur 8-12 Wochen alle Jugendlichen mit CHC unabhängig vom HCV-GT und vom Versagen einer vorherigen (DAA-, respektive NS5A-haltigen) Therapie behandelt werden.

Daten von DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Erwachsenen zeigten eine hohe Ansprechrate von SOF/VEL/VOX (SVR12=96,3%, n=273) und eine gute Verträglichkeit (SUE=1,8%, Therapieabbruch aufgrund von UE=0,4%, keine Todesfälle, n=273) in dieser Population, die hinsichtlich Behandlungsdauer und Dosierung mit der Population der Jugendlichen vergleichbar ist. Da somit ein sehr gut verträgliches zu bewertendes Arzneimittel mit einer nahezu 100%igen Heilungsrate mit einer nicht antiviral wirksamen zVT verglichen wird, kann aufgrund der oben beschriebenen Ausnahmesituation im vorliegenden Verfahren somit für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche (Teilpopulation 2b) ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Da kein direkter Vergleich von SOF/VEL/VOX mit der zVT beobachtendes Abwarten verfügbar ist, kann der Zusatznutzen **nicht quantifiziert** werden.

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 ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 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.

Nach wie vor problematisch ist die Re-Therapie bei bestimmten DAA-vorbehandelten Patienten. Grundsätzlich ist die Re-Therapie nach Versagen einer NS5A-freien Vortherapie klinisch eher weniger problematisch, während die Re-Therapie nach Versagen von NS5A-Inhibitoren mit Vorliegen von RAV nach wie vor eine große Herausforderung darstellt. Hierfür gibt nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert. Darüber hinaus sind viele der empfohlenen Optionen nicht für die Re-Therapie der jeweiligen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Population zugelassen, speziell für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es aktuell keine zugelassenen Re-Therapieoptionen.

Mit der Erweiterung der Zulassung von SOF/VEL/VOX können nun bei sehr guter Verträglichkeit und einer kurzen Therapiedauer von nur 8-12 Wochen alle Jugendlichen (12 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg), unabhängig vom HCV-GT und vom Versagen einer vorherigen (DAA-, respektive NS5A-haltigen) Therapie behandelt werden. Damit wird zum einen das therapeutische Armamentarium für DAA-naive Jugendliche ergänzt, zum anderen stellt SOF/VEL/VOX für DAA-erfahrene Jugendliche eine elementar wichtige neue – und für NS5A-erfahrene Jugendliche erstmals eine – Behandlungsoption dar und deckt einen erheblichen therapeutischen Bedarf.

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • DAA-naive und DAA-erfahrene^c, unabhängig vom Genotyp, ohne oder mit kompensierter Zirrhose 	24-39
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, die Zahlen werden ohne Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes dargestellt. In Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. Bei allen Berechnungen wurden für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen (2 Nachkommastellen) zu Grunde gelegt. c: Aufgrund der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind diese mit NS5A-erfahrenen Patienten gleichzusetzen. DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein		

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

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion	DAA-erfahrene Jugendliche ^c im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen HCV-Infektion, unabhängig vom Genotyp, ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Nicht-quantifizierbar	17-25
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, die Zahlen werden ohne Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes dargestellt. In Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. Bei allen Berechnungen wurden für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen (2 Nachkommastellen) zu Grunde gelegt.</p> <p>c: Aufgrund der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind diese mit NS5A-erfahrenen Patienten gleichzusetzen.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein</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	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion	40.069,04 € 60.388,96 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Spanne der niedrigsten und der höchsten Jahrestherapiekosten in Abhängigkeit von der Therapiedauer und der zVT.
HCV: Hepatitis C-Virus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion	GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	GLE/PIB 29.986,58 €
		GLE/PIB 8 oder 12 Wochen ^b	TE HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €
		LDV/SOF 8 Wochen	TN HCV-GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 29.986,58 €
		LDV/SOF±RBV 12 Wochen ^c	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF±RBV 44.979,87 € oder 46.809,14 € ^d
		LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 89.959,74 €
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion	GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 2- oder 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	GLE/PIB 29.986,58 €
		GLE/PIB 8 oder 12 Wochen ^b	TE HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		GLE/PIB 16 Wochen ^b	TE HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB 59.973,16 €
		SOF+RBV 12 oder 24 Wochen ^e	DAA-naiv ^f , HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	SOF+RBV 44.139,22 € oder 44.871,08 € 88.279,20 € oder 89.742,92 €
		SOF+RBV 24 Wochen	DAA-naiv ^f HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	SOF+RBV 88.279,20 € oder 89.742,92 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis <18 Jahren abhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion	GLE/PIB 8 oder 12 Wochen ^b	HCV-GT 1, 2, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €
		GLE/PIB 16 Wochen ^b	HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	GLE/PIB 59.973,16 €
		LDV/SOF+RBV 12 Wochen ^c	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF+RBV 44.979,87 € oder 46.809,14 € ^d
		LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 89.959,74 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer HCV-Infektion	Beobachtendes Abwarten ^g	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: GLE/PIB kann bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV versagt hat, für acht (HCV-GT 1, 2, 4-6, ohne Zirrhose), 12 (mit einer HCV-GT 1, 2, 4-6, mit Zirrhose) oder 16 Wochen (HCV-GT 3, ohne oder mit Zirrhose) angewendet werden.</p> <p>c: LDV/SOF (ohne RBV) wird bei Patienten ohne kompensierter Zirrhose für 12 Wochen angewendet. 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 für Patienten mit kompensierter Zirrhose auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden.</p> <p>d: Die angegebene Spanne ergibt sich aus den Kosten der LDV/SOF-Therapie ohne RBV sowie der LDV/SOF-Therapie in Kombination mit RBV.</p> <p>e: Laut Fachinformation von SOF 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 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>f: Patienten die für eine Therapie mit SOF in Frage kommen, können nicht DAA-erfahren und gleichzeitig NS5A-naiv sein, da alle für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren verfügbaren Therapien entweder einen NS5A-Inhibitor oder SOF beinhalten. Eine Re-Therapie mit SOF+RBV wird nicht empfohlen.</p> <p>g: Nach Auffassung des G-BA handelt es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung, entsprechend wurden keine getrennten zVT nach DAA-Vorbehandlungsstatus festgelegt. Aus Gründen der Vollständigkeit wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patienten betrachtet und die für diese Gruppe in Frage kommenden zVT herangezogen. Die zVT beobachtendes Abwarten für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten begründet sich darin, dass für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Therapieoption zur Verfügung steht (siehe Modul 3, Abschnitte 3.1.2 und 3.2.2).</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; 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/VOX sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der CHC hat.

Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsdauer für SOF/VEL/VOX für alle HCV-GT bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg

Patientengruppe	Behandlungsdauer
DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen
DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
DAA-vorbehandelte Patienten ^a ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen

a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: Daclatasvir, Dasabuvir, Elbasvir, Grazoprevir, LDV, Ombitasvir, Paritaprevir, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet).
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 mL/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. SOF/VEL/VOX kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurde nicht untersucht. Zur Anwendung von SOF/VEL/VOX bei Patienten, die mit HCV/Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Diese Patienten unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung nach DAA-Behandlung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden. Bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

allen Patienten sollte vor Behandlungsbeginn ein HBV-Screening durchgeführt werden. Die Anwendung von SOF/VEL/VOX wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung. Kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von starken P-Glykoprotein (P-gp)- und/oder starken Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren. Wird eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX mit Amiodaron als notwendig erachtet, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen; die gleichzeitige Anwendung mit ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, mittelstarken P-gp- und/oder CYP-Inhibitoren sowie starken Inhibitoren des Organo-Anion-Transporters 1B wird nicht empfohlen. HIV (humanes Immundefizienzvirus)-koinfizierte Patienten, die neben SOF/VEL/VOX eine Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder eine Kombination aus Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV-Protease-Inhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. SOF/VEL/VOX sollte nicht von Patienten mit seltener hereditärer Lactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden. Bei Patienten, die zusätzlich mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, wird eine engmaschige Überwachung der International Normalized Ratio-Werte empfohlen.

Während der Schwangerschaft wird die Anwendung von SOF/VEL/VOX nicht empfohlen; während der Stillzeit sollte SOF/VEL/VOX nicht angewendet werden.