

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: 04.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle pädiatrische Patienten im Alter von 3 bis <6 Jahren unabhängig vom HCV-Genotyp .....	21

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
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
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein
PIB	Pibrentasvir
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RBV	Ribavirin
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOF	Sofosbuvir

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
TN	Therapienaiv
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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences Ireland UC
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Sofosbuvir/Velpatasvir
<b>Handelsname:</b>	Epclusa®
<b>ATC-Code:</b>	J05AP55
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	SOF: 41342 VEL: 41393
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	SOF/VEL (400/100 mg Filmtablette): 12391477 SOF/VEL (200/50 mg Filmtablette): 16528275 SOF/VEL (200/50 mg befilmtes Granulat <sup>a</sup> ): 17868719 SOF/VEL (150/37,5 mg befilmtes Granulat <sup>a</sup> ): 17868725
<b>ICD-10-GM-Code</b>	B18.2
<b>Alpha-ID</b>	I29602
a: Beide Dosierungen des befilmten Granulats werden voraussichtlich Ende Q2 2022 zur Verfügung stehen. 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	

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Epclusa <sup>®</sup> wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <sup>b</sup>	6. Juli 2016 1. Erweiterung des Anwendungsgebiets: 25. August 2020 2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 7. Januar 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: SOF/VEL wurde nach der in 2016 erfolgten Zulassung für Erwachsene und der in 2020 erfolgten Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg) im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2016-07-15-D-247 und 2020-10-01-D-575), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren umfasst. AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir		

*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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 7. Januar 2022 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: 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. Die Zulassung für erwachsene Patienten wurde am 6. Juli 2016 erteilt, die erste Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg) erfolgte am 25. August 2020.</p> <p>Mit der hier relevanten Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder im Alter von 3 bis &lt;6 Jahren, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.</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 zVT <sup>b,c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <6 Jahren mit einer HCV-GT 1-,4-, 5- oder 6-Infektion	LDV/SOF
	Kinder von 3 bis <6 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion	SOF+RBV

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Es ist die vom G-BA festgelegte zVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
 c: Auf ein Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren wurde verzichtet. Aus unten aufgeführten Gründen ist jedoch davon auszugehen, dass LDV/SOF und SOF+RBV die zVT im betrachteten Anwendungsgebiet darstellen.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung sind für die Wirkstoffkombination Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL) in der Population der pädiatrischen Patienten von 3 bis <6 Jahren mit einer Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion die in Tabelle 1-6 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) heranzuziehen. Diese Festlegung begründet sich auf den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Kriterien wie folgt:

- Ledipasvir (LDV)/SOF und SOF+Ribavirin (RBV) sind im Anwendungsgebiet der HCV-Infektion für eine Behandlung von Kindern ab einem Alter von 3 Jahren

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassen, wurden bereits vom G-BA bewertet<sup>1</sup> und werden in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen (Kriterium 1, 3 und 4).

- Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht (Kriterium 2).

Ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, bereits vom G-BA bewertet<sup>2</sup> und in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen, ist Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB). Da der patientenrelevante Nutzen von GLE/PIB durch den G-BA erst kürzlich festgestellt wurde, wird GLE/PIB in dieser Altersgruppe als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA, der im Verfahren zu SOF/VEL/Voxilaprevir (VOX) bezüglich der Therapieoption SOF/VEL anmerkte: „Die Therapieoption Sofosbuvir/Velpatasvir wird bereits in der Evidenz erwähnt. Aufgrund des erst kürzlich gefassten Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung, wird es jedoch als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.“ Interferon (IFN)-basierte Therapien werden nicht mehr empfohlen.

---

<sup>1</sup> LDV/SOF: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen in der Population der Kinder von 3 bis <12 Jahren mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten; kein Zusatznutzen für Patienten mit GT 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose). SOF+RBV: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen in der Population der Kinder von 3 bis <12 Jahren mit HCV-GT 2 oder 3 gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten.

<sup>2</sup> Beschluss vom 16. Dezember 2021: Kein Zusatznutzen in der Population der Kinder von 3 bis <12 Jahren mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 gegenüber der zVT LDV/SOF oder SOF/VEL und mit HCV-GT 2 oder 3 gegenüber der zVT SOF+RBV oder SOF/VEL (SOF/VEL: zugelassen für Kinder ab 6 Jahren).

## 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 abgeschlossene, nicht-randomisierte, nicht-vergleichende multizentrische klinische Phase-II-Studie GS-US-342-1143, im Folgenden als G342-1143 bezeichnet.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu SOF/VEL bei Kindern von 3 bis <6 Jahren vor. Es werden entsprechend keine Ergebnisse zum Nutzen oder Zusatznutzen von SOF/VEL in dieser Population präsentiert. Dessen ungeachtet werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie G342-1143 der guten Ordnung halber im Folgenden kurz zusammengefasst.

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

In der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) lag der Anteil an Patienten, die 12 Wochen nach Therapie SVR zeigten, bei 82,9%, darunter 87,9% der Patienten mit HCV-Genotyp (GT) 1, 4, 5 oder 6 sowie 62,5% der Patienten mit HCV-GT 2 oder 3. Folgende 7 Patienten erreichten SVR12 nicht:

- Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Ein Patient (3 Jahre) brach an Tag 20 die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von vermindertem Appetit, Reizbarkeit, psychomotorischer Hyperaktivität und Ausspucken der Studienmedikation ab.
- Lost-to-follow-up: Ein Patient (3 Jahre) war Lost-to-follow-up und hatte keine Untersuchungen während des Follow-up.
- Ermessen des Prüfarztes: Bei zwei Patienten (3 und 5 Jahre) wurde die Einnahme der Studienmedikation nach Ermessen des Prüfarztes abgesetzt.
- Entzug der Einwilligung der Erziehungsberechtigten: Ein Patient (4 Jahre) erhielt keine weitere Studienmedikation, da die Erziehungsberechtigten die Einwilligungserklärung zurückgenommen haben.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Non-Compliance: Nach Non-Compliance wurde die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig von zwei Patienten (3 und 4 Jahre) beendet.

**Endpunkt: UE**

In der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) trat bei 78,0% der Patienten mindestens ein UE auf. Dabei wurde kein UE als schwerwiegend oder als Grad  $\geq 3$  eingestuft. Ein Patient (3 Jahre) brach die Studie aufgrund von UE ab. Es gab keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (Preferred Term [PT], die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Erbrechen, Diarrhö, Fatigue, Fieber, Husten, verstopfte Nase und Rhinorrhö.

Bei den UE von Interesse zeigten sich UE aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 26,8% der Patienten, psychiatrische Erkrankungen (SOC) bei 7,3% und Exantheme (PT) bei 2,4% der Patienten; Anämie trat bei keinem Patienten auf.

**Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)**

Bei den Kindern von 3 bis <6 Jahren (Kohorte 3) zeigten sich keine Schwankungen hinsichtlich der Physischen Gesundheit, der Psychosozialen Gesundheit und des Gesamtscores hinsichtlich des Elternfragebogens des PedsQL. Insgesamt blieb die Beurteilung der Gesundheit aus Sicht der Eltern unter der Therapie mit SOF/VEL 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 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <6 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HCV: Hepatitis C-Virus		

*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)*

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von SOF/VEL zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion in der Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet. Die Studie G342-1143 wurde dennoch im Dossier vollumfänglich dargestellt, da die Zulassung von SOF/VEL für die Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren mit HCV-Infektion darauf basiert und aufgrund ihrer Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet.



## 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 chronischen Hepatitis C (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 Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren 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.

Demgegenüber waren die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder bis vor kurzem mehr als limitiert. Für therapienaive Kinder mit einer HCV-Infektion stand bislang nur die suboptimal wirksame, nebenwirkungsträchtige Therapie aus Peginterferon alfa (PEG-IFN)+RBV zur Verfügung; für therapieerfahrene Kinder oder Patienten, die für IFN nicht in Frage kommen, gab es bis bislang überhaupt keine zugelassene Therapieoption. Seit Juli, respektive Juni 2020 sind nun für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren die direkt antiviral wirkenden Substanzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(DAA) LDV/SOF für die HCV-GT 1, 3<sup>3</sup>-6 und SOF (in Kombination mit RBV) für die HCV-GT 2 oder 3 zugelassen. Als pangenotypische DAA-Wirkstoffkombinationen wurden im August 2020 SOF/VEL für die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren zugelassen und im Juni 2021 GLE/PIB für die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren.

Mit der Zulassungserweiterung von SOF/VEL steht nun eine weitere pangenotypische, sehr gut verträgliche, PEG-IFN- und RBV-freie Therapiemöglichkeit für Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren zur Verfügung, unabhängig vom Behandlungs- bzw. Zirrhosestatus. SOF/VEL stellt eine weitere deutliche Verbesserung der therapeutischen Optionen für diese Population dar.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <6 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion	0-12
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder von 3 bis &lt;6 Jahren mit HCV-GT 1, 4-6</li> </ul>	0-9
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder von 3 bis &lt;6 Jahren mit HCV-GT 2 oder 3</li> </ul>	0-3
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus</p>		

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

<sup>3</sup> HCV-GT 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder von 3 bis <6 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion	-	-	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus				

## 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder von 3 bis <6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	29.985,54 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Kosten für eine Tablette/einen Granulat-Beutel sind unabhängig von der Dosierung identisch (siehe Modul 3, Tabelle 3-11). Da beide Dosierungen des befilmten Granulats voraussichtlich erst Ende Q2 2022 zur Verfügung stehen werden, liegt hierzu noch kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor.</p> <p>HCV: Hepatitis C-Virus</p>		

*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 (zVT)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder von 3 bis <6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	LDV/SOF für 8 Wochen <sup>b</sup>	TN Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	29.987,06 €
		LDV/SOF±RBV für 12 Wochen <sup>d</sup>	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	44.980,59 €45.854,19 € <sup>e</sup>
			<17 kg	44.980,59 €45.729,39 €
			≥17-<35 kg	44.980,59 €45.854,19 €
		LDV/SOF für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	89.961,18 €
		SOF+RBV für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2	43.791,33 €43.916,13 €
			<17 kg	43.791,33 €
			≥17-<35 kg	43.791,33 €43.916,13 €
		SOF+RBV für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2 <sup>f</sup> oder 3	87.457,86 €87.832,26 €
			<17 kg	87.457,86 €
			≥17-<35 kg	87.457,86 €87.832,26 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

c: Die Kosten für eine Tablette/einen Granulat-Beutel sind unabhängig von der Dosierung identisch (siehe Modul 3, Tabelle 3-11).

d. 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.

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

f: 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 Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.

CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TN: Therapienaiv; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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 SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren basiert auf dem Gewicht, wie in Tabelle 1-12 angegeben.

Für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren, die Probleme beim Schlucken von Filmtabletten haben, ist eine Granulatformulierung von SOF/VEL erhältlich. Für Patienten mit einem Gewicht von < 17 kg siehe Fachinformation für SOF/VEL 200/50 mg oder 150/37,5 mg Granulat

Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT, die SOF/VEL-Tabletten anwenden

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT, die SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen anwenden

Körpergewicht (kg)	Dosierung SOF/VEL-Granulat	Tagesdosis SOF/VEL	Empfohlenes Behandlungsregime
≥30	Zwei Beutel mit 200/50 mg Granulat einmal täglich	400/100 mg pro Tag	SOF/VEL für 12 Wochen
17 bis <30	Ein Beutel mit 200/50 mg Granulat einmal täglich	200/50 mg pro Tag	
<17 kg	Ein Beutel mit 150/37,5 mg Granulat einmal täglich	150/37,5 mg pro Tag	
SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir			

SOF/VEL sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die SOF, 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 VEL. 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 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 SOF/VEL gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) oder mit TDF in Kombination mit einem geboosterten humanen Immundefizienzvirus (HIV)-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf TDF-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.