

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Ledipasvir/Sofosbuvir (neues  
Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C,  
3 bis <12 Jahre)**

Vom 21. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 26. Januar 2021 (BAnz AT 24.02.2021 B4), wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Ledipasvir/Sofosbuvir**

Beschluss vom: 21. Januar 2021

In Kraft getreten am: 21. Januar 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Juli 2020):**

Harvoni wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.01.2021):**

Harvoni wird bei Kindern ab einem Alter von 3 bis <12 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber beobachtendem Abwarten:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Beobachtendes Abwarten

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-63), sofern nicht anders indiziert.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung  |
|--|---|--|
| Mortalität   | n.b.                                    | Es liegen keine vergleichenden Daten vor; es traten keine Todesfälle auf.  |
| Morbidität   | ↑                                       | Vorteile im dauerhaften virologischen Ansprechen; bei den Genotypen 5 und 6 Vorteile unter Berücksichtigung der Evidenz bei Erwachsenen. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | n.b.                                    | Es liegen keine vergleichenden Daten vor.  |
| Nebenwirkungen   | n.b.                                    | Es liegen keine vergleichenden Daten vor; kein Anhaltspunkt für relevante Nachteile.   |
| <p>Erläuterungen:<br/>                     ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br/>                     ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br/>                     ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br/>                     ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br/>                     ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br/>                     ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br/>                     n. b.: nicht bewertbar</p> |   |  |

1-armige Studien 1116 (Patienten mit Infektion der Genotypen 1 und 4), El-Shabrawi 2018 (Genotyp 4) und Daten eines Studienarms der Studie Kamal 2020 (Genotyp 4)

| Endpunktkategorie;<br>Endpunkt<br>Studie  | Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen) |                                     |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                         |                                    |                                     |
|   | <b>N</b>                           | <b>Patienten mit Ereignis n (%)</b> |
| Gesamt mortalität                         |                                    |                                     |
| 1116                                      | 126 <sup>a)</sup>                  | 0 (0)                               |
| Kamal 2020                                | 11                                 | 0 (0)                               |
| El-Shabrawi 2018                          | 20                                 | 0 (0)                               |
| <b>Morbidität</b>                         |                                    |                                     |
| SVR12                                     |                                    |                                     |
| 1116                                      | 126                                | 124 (98,4)                          |
| Kamal 2020                                | 11                                 | 11 (100)                            |
| El-Shabrawi 2018                          | 20                                 | 19 (95,0)                           |
| SVR24                                     |                                    |                                     |
| 1116                                      | 126                                | 124 (98,4)                          |
| Kamal 2020                                |                                    | nicht erhoben                       |
| El-Shabrawi 2018                          |                                    | nicht erhoben                       |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> |                                    |                                     |
|   | <b>N</b>                           | <b>MW (SD)</b>                      |
| PedsQL 4.0 SF15 Gesamtscore <sup>b)</sup> |                                    |                                     |
| 1116                                      |                                    |                                     |

|   |                   |   |
|---|-------------------|---|
| - Werte zu Studienbeginn<br>- Änderung zu FU-Woche 24 <sup>c)</sup><br>Kamal 2020<br>EI-Shabrawi 2018   | 105 <sup>d)</sup> | 76,2 (15,7)<br>2,0 (15,7)<br>nicht erhoben<br>nicht erhoben |
| <b>Nebenwirkungen</b>   |                   |   |
|   | <b>N</b>          | <b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>                         |
| UE<br>1116<br>Kamal 2020<br>EI-Shabrawi 2018  | 126<br>11<br>20   | 90 (71,4)<br>k.A. <sup>e)</sup><br>k.A. <sup>f)</sup>       |
| SUE<br>1116<br>Kamal 2020<br>EI-Shabrawi 2018   | 126<br>11<br>20   | 1 (0,8)<br>k.A. <sup>e)</sup><br>k.A. <sup>f)</sup>         |
| Abbruch wegen UE<br>1116<br>Kamal 2020<br>EI-Shabrawi 2018  | 126<br>11<br>20   | 1 (0,8)<br>k.A. <sup>g)</sup><br>k.A. <sup>g)</sup>         |
| <p>a) Es waren 2 Kinder mit Genotyp-3-Infektion eingeschlossen.<br/> b) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Der Fragebogen wurde bei Kindern im Alter von 3 bis 4 Jahren nur durch die Eltern bzw. den gesetzlichen Vormund ausgefüllt.<br/> c) Bei fehlenden Werten zur FU-Woche 24 wurde der letzte verfügbare Wert nach Beendigung der Behandlung imputiert.<br/> d) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.<br/> e) Aus der Studienpublikation geht folgende Angabe hervor: nicht spezifische Nebenwirkungen wurden bei allen Patientinnen und Patienten beobachtet. Jeweils 1 Patientin oder Patient hatte Husten, Diarrhöe oder Übelkeit.<br/> f) Laut Studienpublikation wurde die Behandlung wurde von allen Patienten ohne jegliche Nebenwirkungen toleriert.<br/> g) Laut Studienpublikation ist die Behandlung von allen Patienten ohne Abbruch der Therapie toleriert worden.</p> <p>FU: Follow-Up; k.A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                   |   |

- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie   | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                        |
|---|---|--|
| Mortalität  | n.b.                                    | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität  | n.b.                                    | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität  | n.b.                                    | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen  | n.b.                                    | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |   |  |

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

und

- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose), 5 oder 6

ca. 100–170 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Harvoni (Wirkstoff: Ledipasvir/Sofosbuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Dezember 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/harvoni-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_de.pdf)

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

| Bezeichnung der Therapie                               | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                           |                              |
| Ledipasvir / Sofosbuvir 200 mg – 400 mg FTA, 8 Wochen  | 29.986,58 €                  |
| Ledipasvir / Sofosbuvir 200 mg – 400 mg FTA, 12 Wochen | 44.979,87 €                  |
| Ledipasvir / Sofosbuvir 200 mg – 400 mg FTA, 24 Wochen | 89.959,74 €                  |
| Ledipasvir / Sofosbuvir plus Ribavirin 12 Wochen       |                              |
| Ledipasvir / Sofosbuvir 200 mg – 400 mg FTA            | 44.979,87 €                  |
| Ribavirin  | 627,78 € - 1.674,09 €        |
| Gesamt:  | 45.607,65 € - 46.653,96 €    |
| Ledipasvir / Sofosbuvir Granulat <sup>2</sup>          | nicht bezifferbar            |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                        |                              |
| Beobachtendes Abwarten                                 | nicht bezifferbar            |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2021)

##### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                         | Kosten/Patient     |
|--|--------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                     |                    |
| Ledipasvir / Sofosbuvir plus Ribavirin 12 Wochen |                    |
| Bestimmung der HCV-RNA                           | 89,50 € - 268,50 € |

- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

<sup>2</sup> Ledipasvir / Sofosbuvir Granulat ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

| Bezeichnung der Therapie                         | Jahrestherapiekosten/Patient |
|--|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: <sup>2</sup>        |                              |
| Ledipasvir / Sofosbuvir plus Ribavirin 24 Wochen |                              |
| Ledipasvir / Sofosbuvir 200 mg – 400 mg FTA      | 89.959,74 €                  |
| Ribavirin  | 1.255,56 € - 3.348,17 €      |
| Gesamt:  | 91.215,30 € - 93.307,91 €    |
| Ledipasvir / Sofosbuvir Granulat <sup>2</sup>    | nicht bezifferbar            |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                  |                              |
| Beobachtendes Abwarten                           | nicht bezifferbar            |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                         | Kosten/Patient     |
|--|--------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                     |                    |
| Ledipasvir / Sofosbuvir plus Ribavirin 24 Wochen |                    |
| Bestimmung der HCV-RNA                           | 89,50 € - 268,50 € |

**I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken