

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen)

Vom 15. Februar 2018

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Für Ledipasvir/Sofosbuvir als Wirkstoffe des Arzneimittels Harvoni® mit dem Anwendungsgebiet „Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet“ wurde erstmals am 17. November 2014 die Zulassung erteilt. Der G-BA hat über die Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit diesem Anwendungsgebiet am 21. Mai 2015 beschlossen.

Am 19. Juli 2017 hat die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet „Harvoni® wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet“ erhalten, das als größere Änderung des Typs II nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird. Der pharmazeutische Unternehmer hat zu diesem Anwendungsgebiet gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 15. August 2017 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni[®]) gemäß Fachinformation

Harvoni[®] wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).²

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

c) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Best-Supportive-Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die zum 19.07.2017 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten unter 18 Jahren sind Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b und Interferon alfa-2b – jeweils in Kombination mit Ribavirin – zugelassen. Die Zulassung umfasst dabei ausschließlich Patienten, die nicht vorbehandelt sind.
- zu 2. Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der chronischen Hepatitis C“ liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vor. Hierbei handelt es sich um direkt-antiviral wirksame Substanzen (Direct-acting antivirals, DAA), die bisher ausschließlich für erwachsene Patienten zugelassen sind. Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet für adolozente Patienten vor.
- zu 4. Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren zeigt, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet

insgesamt limitiert ist. Insbesondere lässt sich keine nach einzelnen Genotypen differenzierte Behandlungsempfehlung ableiten. Bei noch nicht vorbehandelten adoleszenten Patienten stellt – trotz der bekannten Nebenwirkungen bei Behandlung mit Interferon und der zunehmenden Verdrängung dieser Therapieregimes zugunsten von DAA-basierten Therapien bei erwachsenen Patienten – die Kombination Peginterferon plus Ribavirin den Behandlungsstandard dar. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon wird nicht empfohlen.

Für bereits vorbehandelte Patienten lässt sich eine Bevorzugung bestimmter Therapieformen oder -konzepte aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. Insgesamt konnten somit bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe keine einzelnen, spezifischen Maßnahmen identifiziert werden. Aus diesem Grund wird eine Vergleichstherapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet („Best-Supportive-Care“), als zweckmäßig angesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir wie folgt bewertet:

Gemäß Fachinformation (Stand Juli 2017) kommt die Kombination aufgrund der Dosierungsempfehlung Ledipasvir/Sofosbuvir für jugendliche Patienten mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion der Virusgenotypen 1, 3, 4, 5 oder 6 in Betracht (Abschnitt 4.2; Tabelle 1). Für therapienaive Patienten mit Infektion von Genotyp 3 kommt Ledipasvir/Sofosbuvir nur bei Vorliegen einer kompensierten Zirrhose in Betracht.

Es folgt eine Betrachtung der jeweiligen Nachweise in den einzelnen Patientengruppen.

a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Für therapienaive Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Therapienaive Patienten mit Infektion von Genotyp 1

Der pharmazeutische Unternehmer legt für therapienaive Patienten mit Infektion von Genotyp 1 Ergebnisse einer Teilpopulation (n=80) der Studie 1116 (Interimsbericht) vor. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige Studie zur Untersuchung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren. Die Patienten der bewerteten Teilpopulationen wurden der Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir (90mg/400mg) einmal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen behandelt. Die Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets. In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant. Todesfälle wurden im Rahmen der Studie 1116 nicht beobachtet.

Trotz des Studiendesigns in Form einer einarmigen Studie, ist es aufgrund der besonderen Datenlage möglich, auf Basis der vorliegenden Evidenz, Aussagen zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir zu treffen.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) wurde in der Studie 1116 unter LDV/SOF bei 78 von 80 (97,5 %) therapienaiven Patienten erreicht. 2 der 80 (2,5 %) Patienten wurden als Lost-to-Follow-Up deklariert. In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon alfa plus Ribavirin ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß in der adoleszenten Population aufgrund der nichtvergleichenden Daten nicht näher quantifiziert werden kann.

Eine Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde im Interimsbericht der Studie 1116 nicht vorgesehen und vom pharmazeutischen Unternehmer nicht adressiert.

Es traten weder Todesfälle, noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder solche unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Es ergibt sich somit kein Hinweis, dass das Schadenspotenzial von Ledipasvir/Sofosbuvir größer ist als das der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon alfa plus Ribavirin. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 8 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet. Die Aussagesicherheit muss aufgrund des einarmigen Studiendesigns als eingeschränkt betrachtet werden. Insgesamt ergibt sich ein in der adoleszenten Population Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Therapienaive Patienten mit Infektion von Genotyp 4

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 4 keine Daten vor. Obwohl die ursprüngliche Studienplanung für die Studie 1116 auch die Untersuchung dieser Genotypen umfasste, wurden schlussendlich nur Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen.

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten mit Genotyp 4 die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Gleichzeitig wird aufgrund der Problematik der bislang verfügbaren Therapiemöglichkeiten (Peginterferon und Ribavirin) hinsichtlich der limitierenden Nebenwirkungen ein hoher medizinischer Bedarf festgestellt. Die Zulassung beruht somit auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten.

Der Gesetzgeber hat in der AM-NutzenV § 5 Absatz 5a dem G-BA eingeräumt zu prüfen, ob bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 20) geändert worden ist, für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird.

Im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21. Mai 2015 wird für Ledipasvir/Sofosbuvir bei therapienaiven Erwachsenen im Vergleich zu Peginterferon plus Ribavirin ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Dieses Ergebnis beruht auf nichtvergleichenden Daten der Studien SYNERGY und GS-1119, in dem ein Effekt von Ledipasvir/Sofosbuvir im Endpunkt SVR12 von 95% beobachtet wurde. Dieser Effekt wurde trotz der limitierten Aussagekraft des einarmigen Studiendesigns zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die Kausalität hinreichend plausibel und belegt ist. Des Weiteren wurden die Vorteile einer Interferon-freien Therapie hinsichtlich der zu erwartenden Nebenwirkungen berücksichtigt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum SVR12 bei Erwachsenen mit Genotyp 4 wird vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes und der laut EMA vergleichbaren Pharmakokinetik zwischen Jugendlichen und Erwachsenen zur Einschätzung des therapierelevanten Nutzens angenommen. Darüber hinaus ist aufgrund der Vermeidung von Nebenwirkungen der Peginterferontherapie bei Jugendlichen (insbesondere Gewichtsverlust und möglicherweise irreversible Wachstumsverzögerungen) von einem Vorteil von Ledipasvir/Sofosbuvir auszugehen. Die Feststellungen für erwachsene Patienten für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen können somit ebenfalls übertragen werden.

Auf der Grundlage der Übertragung der Evidenz der Erwachsenenstudien stellt der G-BA einen Zusatznutzen fest. Aufgrund der Unsicherheit von einarmigem Studiendesigns der Erwachsenenstudien sowie auf der Grundlage der Übertragung der Evidenz auf eine pädiatrische Population aufgrund des Fehlens von Daten zur Population der Jugendlichen, lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Therapienaive Patienten mit Infektion von Genotyp 5 oder 6

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 5 oder 6 keine Daten vor. Obwohl die ursprüngliche Studienplanung für die Studie 1116 auch die Untersuchung dieser Genotypen umfasste, wurden schlussendlich nur Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen.

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten mit Genotyp 5 oder 6 die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Gleichzeitig wird aufgrund der Problematik der bislang verfügbaren Therapiemöglichkeiten (Peginterferon und Ribavirin) hinsichtlich der limitierenden Nebenwirkungen ein hoher medizinischer Bedarf festgestellt. Die seltene Prävalenz der Genotypen 5 und 6 erschwert zudem die Durchführung aussagekräftiger Studien. Die Zulassung beruht somit auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten.

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei auch die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird.

Im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21. Mai 2015 wird für Ledipasvir/Sofosbuvir bei therapienaiven Erwachsenen kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten vorgelegt wurden. Dies beruht auf der damaligen Zulassung von Ledipasvir/Sofosbuvir, die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Therapieempfehlungen für die Genotypen 5 und 6 umfasste. Mittlerweile liegt die Therapieempfehlung für die Genotypen 5 und 6 vor. Die Wirksamkeitsdaten sind der Fachinformation zu entnehmen. Demnach lässt sich aus der aktuellen Evidenzlage sowie den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen entnehmen, dass Ledipasvir/Sofosbuvir mittlerweile als eine Standardtherapie im Anwendungsgebiet bei diesen Genotypen (5 und 6) gilt.

Auch wenn keine Daten vorgelegt wurden, lässt sich in Analogie zu den Erkenntnissen der erwachsenen Patienten und unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA ein Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon plus Ribavirin aufgrund der

Ansprechrate und der Nebenwirkungen annehmen. Der G-BA stellt daher einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Infektion von Genotyp 1 liegen die Ergebnisse aus dem Interimsbericht der offenen, einarmigen Studie 1116 vor. Die Ergebnisse der einarmigen Studie zeigen, dass sich Vorteile hinsichtlich der Morbidität für den Endpunkt des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR12) und der unerwünschten Ereignisse ableiten lassen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der adoleszenten Population nicht möglich.

Da in die Studie 1116 keine Patienten mit Infektion von Genotyp 4, 5 oder 6 eingeschlossen wurden, ist die Ableitung eines Zusatznutzens nur mittels eines Evidenztransfers möglich. Bei Patienten mit Genotyp 4 lässt sich ein Zusatznutzen aus den Studien mit Erwachsenen übertragen, bei denen ein Vorteil von Ledipasvir/Sofosbuvir in Bezug auf das SVR12 und in der Vermeidung der Nebenwirkungen einer Peginterferon-Therapie vorlag. Für Patienten mit Infektion von Genotyp 5 oder 6 wird auf Basis der Fachinformation und aus den in der klinischen Praxis etablierten Therapiestandards ebenfalls ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Insgesamt ergibt sich für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 im Alter von 12 bis < 18 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Für therapienaive Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 3 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 keine Daten vor. Obwohl die ursprüngliche Studienplanung auch die Untersuchung dieser Genotypen umfasste, wurden schlussendlich nur Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen. Es liegen somit keine Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Da bei erwachsenen Patienten mit Genotyp 3 kein Zusatznutzen nachgewiesen wurde, ist die Übertragung eines solchen auf die Population der Jugendlichen nicht möglich. Darüber hinaus lässt sich aus der aktuellen Evidenzlage sowie den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen entnehmen, dass der Genotyp 3 abweichende Ansprechraten zeigt sowie – daraus resultierend – abweichende Therapieregime erfordert und auch bei Erwachsenen die Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir nicht als Standardtherapie bei Infektion von Genotyp 3 anzusehen ist. Es kann daher auch unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA und abweichend von der dort gesehenen Möglichkeit einer Evidenzübertragung bei Genotyp 3 kein Vorteil von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Ein Zusatznutzen ist für therapienaive Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose somit nicht belegt.

c) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Für vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Vorbehandelte Patienten mit Infektion von Genotyp 1

Der pharmazeutische Unternehmer legt für therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 1 Ergebnisse einer Teilpopulation (n=20) der offenen, einarmigen Studie 1116 (Interimsbericht) vor. Die Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets. Die Patienten wurden mit der Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir (90mg/400mg) einmal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen behandelt.

In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant. Todesfälle wurden im Rahmen der Studie 1116 nicht beobachtet.

Trotz des Studiendesigns in Form einer einarmigen Studie ist es aufgrund der besonderen Datenlage möglich, auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir zu treffen.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) wurde in der Studie 1116 unter Ledipasvir/Sofosbuvir bei 20 von 20 (100 %) therapieerfahrenen Patienten erreicht. In Anbetracht der gewonnenen Erkenntnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation chronische Hepatitis C ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden. Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit ein Zusatznutzen in der adoleszenten Population gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dessen Ausmaß aufgrund der nichtvergleichenden Daten nicht näher bestimmt werden kann.

Auswertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren im vorgelegten Interimsbericht der Studie 1116 nicht vorgesehen und wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht adressiert. Es traten weder Todesfälle, noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder solche unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Es ergeben sich somit aus den Endpunktkategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen keine weiteren Anhaltspunkte zur Ableitung des Zusatznutzens.

Die Aussagesicherheit muss aufgrund des einarmigen Studiendesigns bei geringer Patientenzahl als eingeschränkt betrachtet werden. Insgesamt ergibt sich in der adoleszenten Population ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Vorbehandelte Patienten mit Infektion von Genotyp 4

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 4 keine Daten vor. Obwohl die ursprüngliche Studienplanung auch die Untersuchung dieser Genotypen umfasste, wurden schlussendlich nur Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen.

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten mit Genotyp 4 die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Gleichzeitig wird aufgrund der Problematik der bislang nicht verfügbaren Therapiemöglichkeiten ein hoher medizinischer Bedarf festgestellt. Die Zulassung beruht somit auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten.

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei auch die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird.

Im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21. Mai 2015 wird für Ledipasvir/Sofosbuvir bei therapieerfahrenen Erwachsenen im Vergleich zu Peginterferon plus Ribavirin ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Dieses Ergebnis beruht auf nichtvergleichenden Daten der Studien SYNERGY und GS-1119, in dem ein Effekt von Ledipasvir/Sofosbuvir im Endpunkt SVR12 von 95% beobachtet wurde. Dieser Effekt wurde trotz der limitierten Aussagekraft des einarmigen Studiendesigns zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die Kausalität hinreichend plausibel und belegt ist.

Es ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ebenso hohe Ansprechraten, wie bei erwachsenen Patienten unter der Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir beobachtet wurden, erreicht werden. Auf der Grundlage der Übertragung der Evidenz der Erwachsenenstudien stellt der G-BA aufgrund der Unsicherheit bei einem einarmigen Studiendesign der Erwachsenenstudien sowie des Fehlens von Daten zur Population der Jugendlichen und dem daraus resultierenden Evidenztransfer einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

Vor dem Hintergrund, dass keine Daten vorgelegt wurden und aufgrund des Evidenztransfers, kann auch die Aussagesicherheit nur als eingeschränkt betrachtet und als Anhaltspunkt eingestuft werden.

Vorbehandelte Patienten mit Infektion von Genotyp 5 oder 6

Für therapienaive Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 5 oder 6 besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 5 oder 6 keine Daten vor. Obwohl die ursprüngliche Studienplanung auch die Untersuchung dieser Genotypen umfasste, wurden schlussendlich nur Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen.

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten mit Genotyp 5 oder 6 die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Gleichzeitig wird aufgrund der Problematik der nicht verfügbaren Therapiemöglichkeiten ein hoher medizinischer Bedarf festgestellt. Die Zulassung beruht somit auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten.

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei auch die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird.

Im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 21. Mai 2015 wird für Ledipasvir/Sofosbuvir bei therapienaiven Erwachsenen kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten vorgelegt wurden. Dies beruht auf der damaligen Zulassung von Ledipasvir/Sofosbuvir, die zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Therapieempfehlungen für diese Genotypen umfasste. Mittlerweile liegt die Therapieempfehlung für die Genotypen 5 und 6 vor. Die Wirksamkeitsdaten sind der Fachinformation zu entnehmen. Demnach lässt sich aus der aktuellen Evidenzlage sowie den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen entnehmen, dass Ledipasvir/Sofosbuvir mittlerweile als eine Standardtherapie im Anwendungsgebiet bei diesen Genotypen gilt.

Auch wenn keine Daten vorgelegt wurden, lässt sich in Analogie zu den Erkenntnissen zu erwachsenen Patienten und unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA ein Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care aufgrund der

Ansprechrate annehmen. Der G-BA stellt daher auf der Grundlage der Übertragung der Evidenz auf eine pädiatrische Population einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Infektion von Genotyp 1 liegen die Ergebnisse aus dem Interimsbericht der offenen, einarmigen Studie 1116 vor. Die Ergebnisse der einarmigen Studie zeigen, dass sich Vorteile hinsichtlich der Morbidität für den Endpunkt des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR12) und der unerwünschten Ereignisse ableiten lassen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der adoleszenten Population nicht möglich.

Da in die Studie 1116 keine Patienten mit Infektion von Genotyp 4, 5 oder 6 eingeschlossen wurden, ist die Ableitung eines Zusatznutzens nur mittels eines Evidenztransfers möglich. Bei Patienten mit Genotyp 4 lässt sich ein Zusatznutzen aus den Studien mit Erwachsenen übertragen, bei denen ein Vorteil von Ledipasvir/Sofosbuvir in Bezug auf das SVR12 vorlag. Für Patienten mit Infektion von Genotyp 5 oder 6 Patienten wird auf Basis der Fachinformation und aus den in der klinischen Praxis etablierten Therapiestandards ebenfalls ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Insgesamt ergibt sich für vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 im Alter von 12 bis < 18 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Für therapienaive Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 3 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 keine Daten vor. Obwohl die ursprüngliche Studienplanung auch die Untersuchung dieser Genotypen umfasste, wurden schlussendlich nur Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen. Es liegen somit keine Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Auch für erwachsene Patienten wurde im Beschluss vom 21. Mai 2015 kein Zusatznutzen festgestellt, da keine ausreichenden Daten vorgelegt wurden.

Da bei erwachsenen Patienten mit Genotyp 3 kein Zusatznutzen nachgewiesen wurde, ist die Übertragung eines solchen auf die Population der Jugendlichen nicht möglich. Darüber hinaus lässt sich aus der aktuellen Evidenzlage sowie den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen entnehmen, dass der Genotyp 3 abweichende Ansprechraten zeigt sowie – daraus resultierend – abweichende Therapieregime erfordert und auch bei Erwachsenen die Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir nicht als Standardtherapie bei Infektion von Genotyp 3 anzusehen ist. Es kann daher auch unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA und abweichend von der dort gesehenen Möglichkeit einer Evidenzübertragung bei Genotyp 3 kein Vorteil von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Ein Zusatznutzen ist für vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 3 somit nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Dabei bestehen Unsicherheiten in der angenommenen zugrundeliegenden Prävalenz sowie in der Übertragbarkeit der verwendeten Daten auf die in Deutschland vorliegende Situation und auf die hier adressierte Altersgruppe (12 bis unter 18 Jahre).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Harvoni® (Wirkstoff: Ledipasvir/Sofosbuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation
a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	Kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin	48 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6.
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin	52 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6.
b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3.
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3.
c) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich
d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungs-zyklus	Behandlungs-tage/ Jahr
a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.	8 Wochen	56
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.	24 Wochen	168
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin		12 Wochen	
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.		84
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		84
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin		48 Wochen	
Peginterferon alfa-2a	1x wöchentlich 1 Fertigspr.		48
Ribavirin	4 - 5 Kps. täglich		336
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin		52 Wochen	
Peginterferon alfa-2b	1x wöchentlich 1 Fertipen		52
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		364
b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin		24 Wochen	
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.		168
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		168
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin		24 Wochen	
Peginterferon alfa-2a	1x wöchentlich 1 Fertigspr.		24
Ribavirin	4 - 5 Kps. täglich		168
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin		24 Wochen	
Peginterferon alfa-2b	1x wöchentlich 1 Fertipen		24
Ribavirin	3 - 5 Kps. täglich		168
c) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.	24 Wochen	168
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin		12 Wochen	
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.		84

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungs-zyklus	Behandlungs-tage/ Jahr
Ribavirin	3 - 5 Tbl. täglich		84
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		
d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin		24 Wochen	
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tbl.		168
Ribavirin	1x täglich 1 Tbl.		168
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Der Wirkstoff Ribavirin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 47 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 67 kg (für Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren) zugrunde gelegt.³ Die Dosierungsempfehlung von Ribavirin bei entsprechendem Körpergewicht lässt sich jeweils der Fachinformation des Kombinationspartners entnehmen.

Peginterferon alfa wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert. Es werden Standardpatienten mit einer Körperoberfläche von 1,43m² (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 1,80m² (für Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren) zugrunde gelegt. Die Körperoberfläche berechnet sich aus dem Körpergewicht und der Körpergröße nach der Mosteller-Formel (siehe Fachinformation Peginterferon alfa-2a).

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungs-zyklus	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Einheiten/ Packung	Jahres-durchschnitts-verbrauch
a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	28	56
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	28	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	28	168
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	12 Wochen				
Ledipasvir/Sofosbuvir		90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	28	84
Ribavirin		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	252
				84	
		200 mg	1000 mg (67 kg	168	420

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2013, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Einheiten/ Packung	Jahres-durchschnitts-verbrauch
			KG)	84	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin	48 Wochen				
Peginterferon alfa-2a		135 µg	135 µg/ Woche (1,43 m ² KOF)	12	48
		180 µg	180 µg/ Woche (1,80 m ² KOF)	12	48
Ribavirin		200 mg	800 mg (47 kg KG)	168	1344
		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	1680
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin	52 Wochen				
Peginterferon alfa-2b		150 µg	86 µg - 108 µg /Woche (1,43 m ² bzw. 1,80 m ² KOF)	12	52
		150 µg		4	
Ribavirin		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	1092
				84	
		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	1820
b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen				
Ledipasvir/Sofosbuvir		90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	28	168
Ribavirin		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	504
		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	840
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin	24 Wochen				
Peginterferon alfa-2a		135 µg	135 µg/ Woche (1,43 m ² KOF)	12	24
		180 µg	180 µg/ Woche (1,80 m ² KOF)	12	24
Ribavirin		200 mg	800 mg (47 kg KG)	168	672
		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	840
Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin	24 Wochen				
Peginterferon alfa-2b		150 µg	86 µg - 108 µg/Woche (1,43 m ² bzw. 1,80 m ² KOF)	12	24
		200 mg	600 mg (47 kg KG)	168	504
Ribavirin		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	840

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Einheiten/ Packung	Jahres-durchschnitts-verbrauch
c) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	28	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	28	168
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	12 Wochen	90 mg/400 mg 200 mg	90 mg/400 mg	28	84
Ledipasvir/Sofosbuvir Ribavirin			600 mg (47 kg KG)	168	252
		200 mg	1000 mg (67 kg KG)	168	420
				84	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen	90 mg/400 mg 200 mg 200 mg	90 mg/400 mg	28	168
Ledipasvir/Sofosbuvir Ribavirin			600 mg (47 kg KG)	168	504
			1000 mg (67 kg KG)	168	840
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ledipasvir/Sofosbuvir	28	17.478,72 €	1,77 €	- €	17.476,95 €
Kombinationspartner und Vergleichstherapien					
Ribavirin 200mg	84	377,65 €	1,77 €	17,40 €	358,48 €
Ribavirin 200mg	168	744,29 €	1,77 €	34,80 €	707,72 €
Peginterferon alfa-2a 135µg	12	2.898,98 €	1,77 €	264,96 €	2.632,25 €
Peginterferon alfa-2a 180µg	12	3.362,30 €	1,77 €	308,16 €	3.052,37 €
Peginterferon alfa-2b 150µg	4	1.446,39 €	1,77 €	79,47 €	1.365,15 €

Peginterferon alfa-2b 150µg	12	4.231,96 €	1,77 €	238,42 €	3.991,77 €
--------------------------------	----	------------	--------	----------	-------------------

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. November 2016, eingegangen am 18. November 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Februar 2017 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 15. August 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das

schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Januar 2018 31. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken