

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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

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 (Sovaldi) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	8
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
	2.4 Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

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

Die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni) wurde am 1. Dezember 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. Juli 2020 hat Harvoni die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 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 fristgerecht am 22. Juli 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir mit dem neuen Anwendungsgebiet (Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. November 2020 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 (Sovaldi) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

- 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

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

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

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. Im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C sind für Kinder im Alter zwischen 3 und <12 Jahren die Wirkstoffe Ribavirin, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a und Peginterferon alfa-2b zugelassen. Peginterferon alfa-2b wird derzeit nicht in Deutschland vertrieben.
- zu 2. Eine nichtmedikamentöse Behandlung ist bei chronischer Hepatitis C nicht angezeigt.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis C“ liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen vor. Hierbei handelt es sich um direkt-antiviral wirksame Substanzen (Direct-acting antivirals, DAA), die bisher ausschließlich für erwachsene Patienten bzw. jugendliche Patienten zwischen 12 und unter 18 Jahren zugelassen sind. Für Patienten im Alter zwischen 3 und <12 Jahren mit chronischer Hepatitis C liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde jeweils durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in den vorliegenden Indikationen abgebildet. Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist.

In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen (beispielsweise bei schwerer Lebererkrankung) angewendet. Die Empfehlungen stimmen darin überein, dass für die meisten Patienten unter 12 Jahren ein Aufschub der Behandlung bis zum Erreichen des Alters von 12 Jahren angezeigt ist.

Für diese Population wird daher die Vorgehensweise „beobachtendes Abwarten“ als sachgerecht 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

Gemäß Fachinformation (Stand Juli 2020) kommt die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir aufgrund der Dosierungsempfehlung für Kinder ab 3 Jahren mit einer Hepatitis-C-

Virusinfektion der Virusgenotypen 1, 3, 4, 5 oder 6 in Betracht (Fachinformation Tabelle 1). Für therapienaive Patienten mit Infektion von Genotyp 3 kommt Ledipasvir/Sofosbuvir nur bei Vorliegen einer kompensierten Zirrhose in Betracht.

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Genotypen 1 und 4

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten im Alter von 3 bis unter 12 Jahren Ergebnisse einer Teilpopulation (n=126) der Studie 1116 vor. Dabei handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie zur Untersuchung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren. Die Teilpopulation mit Kindern von 3 bis < 12 Jahren entspricht der Zielpopulation des bewerteten Anwendungsgebiets. Vorgesehen war der Einschluss von Kindern mit den Genotypen 1, 3, 4, 5 und 6; eingeschlossen wurden jedoch ausschließlich Kinder mit den Genotypen 1 (n=121), 3 (n=2) und 4 (n=3).

Zwei der eingeschlossenen Kinder hatten eine bestätigte kompensierte Zirrhose, bei der überwiegenden Mehrheit war der Zirrhosestatus jedoch unbekannt. Kinder mit einer HIV-, Hepatitis-A- oder Hepatitis-B-Koinfektion waren ausgeschlossen. 20 Kinder waren bereits vorbehandelt. Die Patienten der bewerteten Teilpopulation wurden mit der Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (33,75mg/ 150mg/d bei einem Körpergewicht von unter 17 kg, ansonsten 45mg/ 200mg/d), die Patienten mit Genotyp-3-Infektion zusätzlich mit Ribavirin (körpergewichtsabhängige Dosierung) behandelt. Die Behandlungsdauer betrug abhängig vom Genotyp, der Vorbehandlung und dem Zirrhosestatus 12 bzw. 24 Wochen. Gemäß Fachinformation sollen Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg eine Dosis von 90 mg/d Ledipasvir und 400 mg/d Sofosbuvir erhalten; so dass teilweise von einer Unterdosierung ausgegangen werden muss. Es ist jedoch unklar, wie hoch der Anteil der Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg in der Teilpopulation war.

Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie Kamal 2020 vor, in der therapienaive Kinder im Alter von 3 bis 6 Jahren mit Infektion von Genotyp 4 eingeschlossen wurden. Kinder mit einer Hepatitis-B-Koinfektion waren ausgeschlossen. Die Kinder wurden in zwei Behandlungsarme mit unterschiedlicher Therapiedauer (8 bzw. 12 Wochen) randomisiert. Für die vorliegende Bewertung ist nur der Studienarm mit fachinformationskonformer 12-wöchiger Behandlungsdauer (n=11) relevant. Die Kinder wiesen ein Körpergewicht zwischen 14,5 kg und 23,4 kg auf und erhielten eine Dosierung von 45mg/d Ledipasvir und 200 mg/d Sofosbuvir. Gemäß Fachinformation sollen Kinder mit einem Körpergewicht von < 17 kg eine Dosis von 33,75 mg/d Ledipasvir und 150 mg/d Sofosbuvir erhalten; so dass teilweise von einer Überdosierung ausgegangen werden muss.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde eine weitere relevante Studie (El-Shabrawi 2018) identifiziert. Es handelt sich um eine einarmige Untersuchung von Ledipasvir/Sofosbuvir bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit Infektion von Genotyp 4 (n=20). Die Kinder erhielten 45 mg/d Ledipasvir und 200 mg/d Sofosbuvir über 12 Wochen; Kinder mit einer HIV-Koinfektion waren ausgeschlossen.

In den Studien wurden die Mortalität, das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur in der Studie 1116) und Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.

Mortalität

Todesfälle wurden in den drei Studien nicht beobachtet.

Morbidität

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde in der Teilpopulation der Studie 1116 unter Ledipasvir/Sofosbuvir bei 124 von 126 (98,4 %) Patienten erreicht. In der Studie Kamal 2020 erreichten 11 von 11 (100%) und in der Studie El-Shabrawi 2018 erreichten 19 von 20 (95%) der Patienten das SVR12; SVR24 wurde nicht erhoben. Auch wenn nur einarmige Daten vorliegen, ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden können.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 1116 mittels PedsQL 4.0 SF15 (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Short Form 15) zu Studienbeginn und 24 Wochen nach Therapieende erhoben. Das Instrument umfasst 15 Fragen zu den Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Es ergibt sich für die gesamte Teilpopulation eine Änderung im Studienverlauf um 2,0 Punkte im Gesamtscore. Aufgrund der nichtvergleichenden Daten sind die Ergebnisse nicht ausreichend interpretierbar.

Nebenwirkungen

In der Studie 1116 traten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und ein unerwünschtes Ereignis auf, das zu einem Therapieabbruch führte. In den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2019 wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse berichtet.

Gesamtbewertung / Fazit

In der vorliegenden Datenkonstellation ist trotz des einarmigen Studiendesigns eine Ableitung eines Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir in der Population der Kinder von 3 bis unter 12 Jahren mit HCV Infektion von Genotyp 1 oder 4 möglich. Die Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zum dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR12 und SVR24) können unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden.

Es traten weder Todesfälle, und nur ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Therapieabbruch führte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt dafür, dass das Schadenspotenzial von Ledipasvir/Sofosbuvir größer ist als das der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es liegen somit keine Ergebnisse zur Mortalität oder zu Nebenwirkungen vor, die den Vorteil in der Morbidität infrage stellen. Auch wird nicht davon ausgegangen, dass die teilweise Unter- und Überdosierung (bei Patienten ≥ 35 kg bzw. <17 kg) zu einer Unterschätzung des Ergebnisses führt. Die vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht ausreichend interpretierbar. Aufgrund der nichtvergleichenden Daten ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in dieser Population allerdings nicht möglich.

Genotypen 5 und 6

Für Patienten mit Genotypen 5 und 6 liegen keine Daten vor. Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für Kinder mit Genotyp 5 oder 6 die Pharmakokinetik

als vergleichbar zwischen Kindern und Erwachsenen angesehen werden. Die seltene Prävalenz der Genotypen 5 und 6 in Europa erschwert zudem die Durchführung aussagekräftiger Studien. Die Zulassung beruht somit auf einer Extrapolation der Daten von erwachsenen Patienten. Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei auch die grundsätzliche Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird.

Im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a vom 15.02.2018 wird bereits für jugendliche Patienten zwischen 12 und <18 Jahren mit Genotyp 5 oder 6-Infektion ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Daten zu den erwachsenen Patienten festgestellt.

In Analogie zu den Erkenntnissen der erwachsenen und der jugendlichen Patienten und unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA lässt sich für Kinder mit Genotyp 5 oder 6 ein Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten insbesondere aufgrund der Ansprechrate annehmen. Der G-BA stellt daher auch für Kinder mit Infektion von Genotyp 5 oder 6 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit muss aufgrund des einarmigen Studiendesigns (Genotypen 1 und 4) bzw. aufgrund der Übertragung der Evidenz (Genotypen 5 und 6) als eingeschränkt betrachtet und als Anhaltspunkt eingestuft werden.

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

Für Kinder mit CHC-Infektion von Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose) liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. In der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie 1116 wurden nur zwei Patienten mit Genotyp-3-Infektion eingeschlossen; in den anderen unter der Patientengruppe a) genannten Studien wurden keine entsprechenden Patienten eingeschlossen. Insgesamt reicht die Datenlage nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens aus.

Da auch bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Genotyp 3 kein Zusatznutzen nachgewiesen wurde, ist die Übertragung eines solchen auf die Population der Kinder zwischen 3 und 12 Jahren nicht möglich. Darüber hinaus lässt sich aus der aktuellen Evidenzlage sowie den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen entnehmen, dass der Genotyp 3 geringere 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 Patienten im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion von Genotyp 3 und (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose) somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Harvoni wird bei Kindern ab einem Alter von 3 bis <12 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

Es wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6
- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für diese Patientengruppe (Genotypen 1 und 4) werden einarmige Ergebnisse der Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 berücksichtigt. Aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation ist eine Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der einarmigen Daten möglich.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde in der Studie 1116 unter Ledipasvir/Sofosbuvir bei 98,4 % Patienten mit Genotyp-1 oder 4-Infektion erreicht. In den anderen Studien wurden ein SVR12 von 100% bzw. 95% beobachtet. Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie können diese Werte mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Aus den Ergebnissen zur Mortalität oder zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass das Schadenspotenzial von Ledipasvir/Sofosbuvir größer ist als das der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Kinder mit Infektion der Genotypen 5 und 6 liegen keine Daten vor. In Analogie zu den Erkenntnissen bei den erwachsenen und jugendlichen Patienten und unter Berücksichtigung der Zulassung lässt sich für diese Patienten ein Vorteil aufgrund der Ansprechrate annehmen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns und des Evidenztransfers ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens in dieser Population nicht möglich.

Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für diese Patientengruppe wurden keine für die Nutzenbewertung ausreichenden Daten vorgelegt. Eine Berücksichtigung der bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Infektion von Genotyp 3 betrachteten Evidenz ist nicht sinnvoll, da bei diesen Patientengruppen kein Zusatznutzen festgestellt wurde.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 100 bis 170) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer geht von den Meldedaten in der Alterskohorte aus und berechnet anschließend die Verteilung auf die Genotypen und den GKV-Anteil. Dabei bestehen für die Genotypen 3, 4, 5 und 6 Unsicherheiten in den zugrundeliegenden Anteilswerten je Genotyp aufgrund eingeschränkter Aktualität der Erhebungen, in der Übertragbarkeit der verwendeten Daten auf die in Deutschland vorliegende Situation, sowie – für die sehr seltenen Genotypen 5 und 6 – in der Übertragbarkeit der Anteilswerte, die sich auf Erwachsene beziehen, auf die hier relevante Altersgruppe. Insgesamt wird die Anzahl in der Größenordnung als plausibel eingeschätzt.

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: 8. Dezember 2020):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2021).

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6
- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 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.

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
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.
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Ledipasvir / Sofosbuvir plus Ribavirin				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ribavirin	2 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)				
Ledipasvir / Sofosbuvir plus Ribavirin				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Ribavirin	2 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientengruppen a) und b)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 16,2 kg (für Patienten im Alter von 3 Jahren) bzw. 42,1 kg (für Patienten im Alter von 11 bis unter 12 Jahren) zugrunde gelegt.

Für Patienten, die < 17 kg wiegen, wird laut Fachinformation (Harvoni) die Darreichungsform Granulat in der Wirkstärke 33,75 mg/150 empfohlen. Ledipasvir / Sofosbuvir 33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg Granulat ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar (stand Lauer-Taxe 01.01.2021).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6					
Ledipasvir / Sofosbuvir	<u><17kg:</u> 33,75 mg/150 mg	33,75 mg/ 150 mg	1 x 33,75 mg/150 mg	56 - 168	56 x 33,75 mg/150 mg - 168 x 33,75 mg/150 mg
	<u>17 - <35kg:</u> 45mg/ 200 mg	45mg/ 200 mg	1 x 45mg/200 mg	56 - 168	56 x 45mg/ 200 mg - 168 x 45mg/ 200 mg
	<u>≥35 kg:</u> 90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg	56 - 168	56 x 90 mg/400 mg - 168 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir plus Ribavirin					
Ledipasvir / Sofosbuvir	<u><17kg:</u> 33,75 mg/150 mg	33,75 mg/ 150mg	1 x 33,75 mg/150 mg	84	84 x 33,75 mg/150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>17 - <35kg:</u> 45mg/200 mg	45mg/200 mg	1 x 45mg/200 mg	84	84 x 45mg/200 mg
	<u>≥35 kg:</u> 90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg	84	84 x 90 mg/400 mg
Ribavirin	7,5 mg/kg = 120 mg -	15 mg/kg = 240 mg -	2 x 120 mg -	84	84 x 240 mg -
	7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg = 640 mg	2 x 320 mg	84	84 x 640 mg
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotypen 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose)					
Ledipasvir / Sofosbuvir	<u>≤17kg:</u> 33,75 mg/150 mg	33,75 mg/150mg -	1 x 33,75 mg/150 mg -	168	168 x 33,75 mg/150 mg -
	<u>17 - <35kg:</u> 45mg/200 mg	45mg/200 mg	1 x 45mg/200 mg	168	168 x 45mg/200 mg
	<u>≥35 kg:</u> 90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg	168	168 x 90 mg/400 mg
Ribavirin	7,5 mg/kg = 120 mg -	15 mg/kg = 240 mg -	2 x 120 mg -	168	168 x 240 mg -
	7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg = 640 mg	2 x 320 mg		168 x 640 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientengruppen a) und b)					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

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.

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 45 mg/200 mg	28 FTA	14.995,06 €	1,77 €	0,00 €	14.993,29 €
Ledipasvir / Sofosbuvir 90 mg/400 mg	28 FTA	14.995,06 €	1,77 €	0,00 €	14.993,29 €
Ledipasvir / Sofosbuvir 33,75 mg/150 mg Granulat ²	-	-	-	-	-
Ledipasvir / Sofosbuvir 45 mg/200 mg Granulat ²	-	-	-	-	-
Ribavirin 40 mg/ml	100 ml LSE	133,09 €	1,77 €	6,76 €	124,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Steuer: 1. Januar 2021

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 Fachinformation 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.

Durch die Kombination mit Ribavirin entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen durch die Bestimmung der HCV-RNA, die bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ nicht regelhaft anfallen. Die Bestimmung der HCV-RNA ist bei einer Therapie mit Ribavirin gemäß Fachinformation (Rebetol 40mg/ml, Stand September 2020) obligatorisch und während der Therapie regelmäßig durchzuführen.

² Ledipasvir/Sofosbuvir 33,75 mg/150 mg oder 45 mg/200 mg Granulat ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistungen	Anzahl je Behandlung	Kosten/Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sofosbuvir + Ribavirin	Bestimmung des HCV-RNA-Spiegels (GOP 32823) GOP 32823 ist im Behandlungsfall höchstens dreimal berechnungsfähig.	1 - 3	89,50 €

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 22. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Juli 2020 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 zur Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Oktober 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Dezember 2020 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 12. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15.12.2020; 05.01.2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Januar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken