

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elbasvir/Grazoprevir

Vom 15. Juni 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. April 2017 (BAnz AT 28.06.2017 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elbasvir/Grazoprevir wie folgt ergänzt:**

Elbasvir/Grazoprevir

Beschluss vom: 15. Juni 2017

In Kraft getreten am: 15. Juni 2017

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juli 2016):

Zepatier[®] wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Zur Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten ohne Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir *oder* Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin). Für Patienten mit kompensierter Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Patienten ohne Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir *oder* Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1Ergebnisse des nicht adjustierten indirekten Vergleichs:¹

Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a:

Endpunktkategorie; Endpunkt	EBR/GZR (12 Wochen)		LDV/SOF (8, 12 oder 24 Wochen)	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)
Mortalität				
Gesamtmortalität	335 ^{a)}	2 (0,6)	146 445 323 ^{b)}	0 (0,0); 0 (0,0); 0 (0,0) ^{c)}
Morbidität				
SVR12	335 ^{d)}	309 (92,2)	188 447 308 ^{d)}	175 (93,1); 428 (95,7); 303 (98,4) ^{c)}
SVR24	309 ^{d)}	286 (92,6)	188 447 308 ^{d)}	175 (93,1); 428 (95,7); 303 (98,4) ^{c)}
Lebensqualität				
	N	mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N	mittlere Änderung zur Baseline (SD)
SF-36 PCS; mittlere Änderung zur Baseline bei Behandlungsende	27 20 153 26 17 ^{e)}	-2,05 (5,54); -1,07 (6,05); 0,52 (7,04); 1,17 (4,87); 1,88 (4,95) ^{f)}	49 ^{e)}	1,7 (6,67); 0,9 (7,48) ^{g)}
SF-36 MCS; mittlere Änderung zur Baseline bei Behandlungsende	27 20 153 26 17 ^{e)}	-2,59 (8,02); 2,89 (6,16); 1,19 (9,13); 2,69 (5,29); 1,83 (10,60) ^{f)}	49 ^{e)}	2,0 (9,74); -0,4 (10,51) ^{g)}
Nebenwirkungen				
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)
UE	335 ^{a)}	240 (71,6)	235 587 404 ^{b)}	156 (66,4); 418 (71,2); 334 (82,7) ^{c)}
SUE	335 ^{a)}	9 (2,7)	232 562	4 (1,7); 8 (1,4);

¹ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

			404 ^{b)}	32 (7,9) ^{c)}
Abbruch wegen UE	335 ^{a)}	2 (0,6)	188 489 352 ^{b)}	0 (0,0); 2 (0,4); 4 (1,1) ^{c)}

Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen der Einzelstudien durch Addition gepoolt, sofern nicht anders angegeben.

a) All-Subjects-as-Treated-Population.
 b) SAF-Population.
 c) Ergebnisse für die 8-, 12- und 24-wöchige Therapie.
 d) Full-Analysis-Set.
 e) Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.
 f) Daten der jeweiligen Einzelstudien C-WORTHY (Arm B3), C-WORTHY (Arm B5), C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE H2H.
 g) Ergebnisse für die 12- und 24-wöchige Therapie. Es sind Patienten mit Infektion von sowohl Genotyp 1a als auch 1b eingeschlossen.

EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; MCS: psychischer Summenscore; PCS: körperlicher Summenscore; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs:

Endpunktkategorie; Endpunkt	EBR/GZR + RBV (16 Wochen)		OMV/PTV/r + DSV + RBV (12 Wochen)	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)
Mortalität				
Gesamtmortalität	49 ^{a)}	0 (0,0)	173 ^{b)}	0 (0,0)
Morbidität				
SVR12	49 ^{c)}	47 (95,9)	173 ^{d)}	166 (96,0)
SVR24	49 ^{c)}	44 (89,8)	173 ^{d)}	166 (96,0)
Lebensqualität				
Es liegt kein Vergleich vor.				
Nebenwirkungen				
UE	49 ^{a)}	43 (87,8)	173	162 (93,6)
SUE	49 ^{a)}	2 (4,1)	173	3 (1,7)
Abbruch wegen UE	49 ^{a)}	3 (6,1)	173	1 (0,6)

a) All-Subjects-as-Treated-Population.
 b) SAF-Population.
 c) Full-Analysis-Set.
 d) Intention-to-Treat-Population.

DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; OMV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

Therapie-naive und therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b:

Endpunktkategorie; Endpunkt	EBR/GZR (12 Wochen)		LDV/SOF (8, 12 oder 24 Wochen)	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)
Mortalität				
Gesamtmortalität	487 ^{a)}	1 (0,2)	46 317 119 ^{b)}	0 (0,0); 0 (0,0); 0 (0,0) ^{c)}
Morbidität				
SVR12	488 ^{d)}	482 (98,8)	46 317 169 ^{d)}	45 (97,8); 310 (97,8); 165 (97,6) ^{c)}
SVR24	301 ^{d)}	295 (98,0)	46 317 169 ^{d)}	45 (97,8); 310 (97,8); 165 (97,6) ^{c)}
Lebensqualität				
	N	mittlere Änderung zur Baseline (SD)	N	mittlere Änderung zur Baseline (SD)
SF-36 PCS; Änderung zur Baseline bei Behandlungsende	6 129 185 101 ^{e)}	0,90 (11,67); -0,73 (5,74); 0,44 (5,15); 1,13 (8,74) ^{f)}	49 ^{e)}	1,7 (6,67); 0,9 (7,48) ^{g)}
SF-36 MCS; Änderung zur Baseline bei Behandlungsende	6 129 185 101 ^{e)}	8,20 (9,75); 1,41 (9,14); 0,82 (7,32); 0,05 (20,30) ^{f)}	49 ^{e)}	2,0 (9,74); -0,4 (10,51) ^{g)}
Nebenwirkungen				
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)
UE	487 ^{a)}	265 (54,4)	235 929 404 ^{b)}	156 (66,4); 642 (69,1); 334 (82,7) ^{c)}
SUE	487 ^{a)}	9 (1,8)	218 835 404 ^{b)}	4 (1,8); 14 (1,7); 32 (7,9) ^{c)}
Abbruch wegen UE	487 ^{a)}	3 (0,6)	46 482 268 ^{b)}	0 (0,0); 2 (0,4); 4 (1,5) ^{c)}

Für den Gesamtschätzer wurden die Patientenzahlen und die Zahl an Ereignissen der Einzelstudien durch Addition gepoolt, sofern nicht anders angegeben.

- a) All-Subjects-as-Treated-Population.
- b) SAF-Population.
- c) Ergebnisse für die 8-, 12- und 24-wöchige Therapie.
- d) Full-Analysis-Set.
- e) Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.
- f) Daten der jeweiligen Einzelstudien C-WORTHY (Arm B5), C-EDGE TN, C-CORAL, C-EDGE H2H.
- g) Ergebnisse für die 12- und 24-wöchige Therapie. Es sind Patienten mit Infektion von Genotyp 1a und 1b eingeschlossen.

EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; MCS: psychischer Summenscore; PCS: körperlicher Summenscore; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4

Ergebnisse des nicht adjustierten indirekten Vergleichs:²

Endpunktkategorie; Endpunkt	EBR/GZR (12 Wochen)		OMV/PTV/r + RBV (12 Wochen)	
	N ^{a)}	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^{b)}	Patienten mit Ereignis, n (%)
Mortalität				
Gesamtmortalität	18	0 (0,0)	42	0 (0,0)
Morbidität				
SVR12/SVR24	18	18 (100,0)	42	42 (100,0)
Lebensqualität				
Es liegt kein Vergleich vor.				
Nebenwirkungen				
UE	18	17 (94,4)	42	37 (88,1)
SUE	18	0 (0,0)	42	0 (0,0)
Abbruch wegen UE	18	0 (0,0)	42	0 (0,0)
a) All-Subjects-as-Treated-Population. b) modified Full-Analysis-Set. DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; OMV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis				

² Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

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

- a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1
ca. 61.600 Patienten
- b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4
ca. 3.200 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 Zepatier® (Wirkstoff: Elbasvir/Grazoprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Mai 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C bei Erwachsenen erfahrene Ärzte erfolgen.

Bei HCV/HBV-koinfizierten Patienten wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Zepatier® nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1:	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen)	33.373,17 €
Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin (16 Wochen)	Elbasvir/Grazoprevir: 44.497,56 € Ribavirin: 2.481,64 € gesamt: 46.979,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir (8 Wochen)	35.328,92 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (12 Wochen)	52.993,38 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (24 Wochen)	105.986,76 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (12 Wochen)	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: 45.050,16 € Dasabuvir: 4.400,37 € gesamt: 49.450,53 €
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: 45.050,16 € Dasabuvir: 4.400,37 € Ribavirin: 1.773,92 € gesamt: 51.224,45 €
b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4:	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen)	33.373,17 €
Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin (16 Wochen)	Elbasvir/Grazoprevir: 44.497,56 € Ribavirin: 2.481,64 € gesamt: 46.979,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir (12 Wochen)	52.993,38 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (24 Wochen)	105.986,76 €
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin (12 Wochen)	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: 45.050,16 € Ribavirin: 1.773,92 € gesamt: 46.824,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.05.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken