

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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 – Glecaprevir/Pibrentasvir

Vom 1. 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 Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
	2.4 Therapiekosten.....	13
3.	Bürokratiekosten	20
4.	Verfahrensablauf	20

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Glecaprevir/Pibrentasvir ist der 1. August 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. Juli 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. 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 Glecaprevir/Pibrentasvir 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 Glecaprevir/Pibrentasvir 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 Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) gemäß Fachinformation

Maviret® wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 1
Ledipasvir/Sofosbuvir

- b) Patienten mit Genotyp 2

- b1) Patienten ohne Zirrhose
Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

- b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose
Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

- c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3
Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

- d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4
Ledipasvir/Sofosbuvir

- e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5, 6
Ledipasvir/Sofosbuvir

- f) Patienten mit Sofosbuvir + Ribavirin Vorbehandlung

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

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.

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 (Genotypen 1 bis 6) stehen Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b (jeweils in Kombination mit Ribavirin oder als Monotherapie) und Ribavirin zur Verfügung. Der Proteaseinhibitor Boceprevir (in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) besitzt eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1. Der Protease-Inhibitor Telaprevir ist nicht mehr im Verkehr. Im Januar 2014 erhielten Sofosbuvir und im Mai 2014 Simeprevir die Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa bzw. Ribavirin (Empfehlungen für Behandlungsregime laut Fachinformationen – Simeprevir: Genotypen 1 und 4; Sofosbuvir: Genotypen 1 bis 6). Im August 2014 erhielt Daclatasvir eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Behandlungsregime – Genotypen 1, 3, 4; in Kombination mit Sofosbuvir, Sofosbuvir plus Ribavirin sowie Peginterferon alfa plus Ribavirin) und im November 2014 die fixe Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsregime – Genotypen 1, 3, 4, 5 oder 6; ggf. in Kombination mit Ribavirin). Im Januar 2015 erhielten Dasabuvir und die fixe Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, Die Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir wurde im Juli 2016 (Behandlungsregime – Genotypen 1 bis 6, ggf. in Kombination mit Ribavirin) zugelassen. Ebenfalls im Juli 2016 wurde die Kombination Elbasvir/Grazoprevir zugelassen (Behandlungsregime – Genotypen 1, 4). Die Kombination Elbasvir/Grazoprevir ist, anders als die Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Velpatasvir/Sofosbuvir, auch bei schwerer Niereninsuffizienz zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Frage

zu 3. Verfahren nach § 35a SGB V:

- Boceprevir (Beschluss vom 01.03.2012)
- Telaprevir (Beschluss vom 29.03.2012)
- Sofosbuvir (Beschluss vom 17.07.2014)
- Simeprevir (Beschluss vom 20.11.2014)
- Daclatasvir (Beschluss vom 19.02.2015)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschluss vom 21.05.2015)
- Dasabuvir (Beschluss vom 16.07.2015)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Beschluss vom 16.07.2015)
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Beschluss vom 05.01.2017)
- Elbasvir/Grazoprevir (Beschluss vom 15.06.2017)

Die Beschlüsse zu Boceprevir und Telaprevir stellen im Ergebnis Hinweise für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest (Boceprevir bzw. Telaprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin, Genotyp 1).

Der Beschluss zu Sofosbuvir stellt im Ergebnis für therapienaive CHC-Patienten vom Genotyp 1 und für Patienten mit einer HCV/humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion (jeweils Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) und für therapienaive/therapieerfahrene HCV-Patienten vom Genotyp 3 (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Für Patienten vom Genotyp 2 stellt der Beschluss für therapienaive einen beträchtlichen und für therapieerfahrene ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.

Der Beschluss zu Simeprevir stellt im Ergebnis einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven sowie therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4) und Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion ohne Zirrhose (jeweils Simeprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) fest.

Der Beschluss zu Daclatasvir zeigt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten ohne Zirrhose (Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten (Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin, Genotyp 4).

Der Beschluss zu Ledipasvir/Sofosbuvir stellt im Ergebnis einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp-4-Infektion (Ledipasvir/Sofosbuvir) fest. Für HCV-Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose liegt bei Genotyp-1-Infektion ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor (Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin); für Patienten mit dekompensierter Zirrhose bei Genotyp-4-Infektion konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Empfehlungen der Behandlungsregime für die Genotypen 5 und 6 sowie für Kombinationstherapien mit Ribavirin wurden erst zeitlich nach der Beschlussfassung in die Fachinformation aufgenommen. Da es sich nicht um Änderungen des Typs 2 nach Anhang 2 Nr. 2 Buchst. a der Verordnung EG/1234/2008 und somit nicht um ein neues Anwendungsgebiet gemäß 5. Kapitel § 2 Abs. 2 S. 1 VerfO handelte, waren diese Therapieregime nicht gesondert zu bewerten.

Die Beschlüsse zu Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir stellen im Ergebnis für therapienaive und therapieerfahrene HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Für therapienaive und therapieerfahrene CHC-Patienten mit Zirrhose (Genotyp 1) und für Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion liegt ein Anhaltspunkt

für einen geringen Zusatznutzen vor (jeweils Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ggf. plus Ribavirin). Der Beschluss zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zeigt zudem einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 4; Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin).

Im Beschluss zu Sofosbuvir/Velpatasvir wurden die Patientengruppen HCV-Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose für Genotyp 1 bis 6 betrachtet und die Patientengruppen HCV-Patienten mit dekomensierter Zirrhose Genotyp 1 sowie Genotyp 2 bis 6. Es konnte bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 2) gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 3) gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patienten mit dekomensierter Zirrhose Genotyp 2 – 6 gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Bei allen anderen Patientengruppen konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden.

Der Beschluss zu Elbasvir/Grazoprevir stellt im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Ledipasvir/ Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (ggf. plus Dasabuvir) für HCV-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1) und keinen Zusatznutzen gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin HCV-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 4) dar.

zu 4. Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus auf der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt ist. In den aktuellen Leitlinien werden Empfehlungen für die seit 2014 zugelassenen „direct-acting antiviral agents“ (DAA) ausgesprochen. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander wird bisher nicht als abgeschlossen angesehen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen.

Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden zum einen diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen festgestellt hat und zum anderen die in der Praxis etablierten Therapieregime.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war die Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir noch in Verkehr. Zwischenzeitlich wurden Arzneimittel, welche die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir enthalten, vom pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen und werden nicht mehr vertrieben. Folglich entfällt die Kombination als Therapieoption in der hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Glecaprevir/Pibrentasvir wie folgt bewertet:

- a) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 1
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Patienten mit Genotyp 2
 - b1) Patienten ohne Zirrhose
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5, 6
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- f) Patienten mit Sofosbuvir + Ribavirin Vorbehandlung
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Gemäß Fachinformation (Stand Juli 2017) kommt Maviret® für Patienten mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion aller Virusgenotypen in Betracht, einschließlich Patienten, bei denen eine Vortherapie mit Sofosbuvir+Ribavirin versagt hat (Abschnitt 4.2; Tabelle 1).

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgende Studien für die einzelnen Genotypen vorgelegt:

Genotyp 1

ENDURANCE-I, EXPEDITION-I, SURVEYOR-I

Genotyp 2

CERTAIN-II, EXPEDITION-I, SURVEYOR-II

Genotyp 3

ENDURANCE III, SURVEYOR-II

Genotyp 4

EXPEDITION-I, SURVEYOR-I, SURVEYOR-II

Genotypen 5 und 6

EXPEDITION-I, SURVEYOR-I, SURVEYOR-II

Genotypen 1 - 6

CERTAIN-I, EXPEDITION-II, EXPEDITION-IV, MAGELLAN-II

Bei der Studie ENDURANCE-I handelt es sich um eine offene randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie in die 351 therapienaive und vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion ohne oder mit HCV-HIV-Ko-Infektion ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. In der Studie wurden die Patienten entweder 8 Wochen oder 12 Wochen täglich mit Glecaprevir/Pibrentasvir 300 mg/120 mg behandelt. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase. Die laut Fachinformation empfohlene Behandlungsdauer für Patienten HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose beträgt 8 Wochen, weshalb im Dossier nur der Studienarm mit der 8 wöchigen Behandlungsdauer abgebildet wurde.

Bei der Studie EXPEDITION-I handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV vom Genotyp-1, 2, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten täglich Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg) über eine Dauer von 12 Wochen. Der Follow-up dauerte 24 Wochen. Es wurden 90 HCV-Genotyp-1-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose, 31 HCV-Genotyp-2-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose 16 HCV-Genotyp-4-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen und neun HCV-Genotyp-5- und -6-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Studie betrachtet.

Bei der Studie SURVEYOR-I handelt es sich um eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-II-Studie, in der therapienaive und vorbehandelte erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1, -4-, -5- oder -6- eingeschlossen wurden. Eine kompensierte Zirrhose durfte nur bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion vorliegen. Im Dossier wurde nur die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patientenpopulation (n= 34) der HCV-Genotyp-1-Patienten ohne kompensierte Zirrhose, die über 8 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, dargestellt.

Bei der Studie SURVEYOR-II handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie, in die therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (18-70 Jahre) mit chronischer HCV Infektion vom-Genotyp 2 bis 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Glecaprevir/Pibrentasvir mit oder ohne RBV. Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zu Patienten mit Genotyp-2 und 3 ohne Zirrhose, GT 3 mit kompensierter Zirrhose, Genotyp-4 ohne Zirrhose und Genotyp-5/6 ohne Zirrhose vorgelegt.

Bei der Studie ENDURANCE III handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten des aktiven Vergleichsarm wurden mit Sofosbuvir + Daclatasvir, in den anderen Studienarmen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Nach der Behandlungsphase wurden alle Patienten in eine 24-wöchige Follow-up Phase eingeschlossen. Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zu den zulassungskonform behandelten Patienten dargestellt (8-wöchige Behandlungsdauer).

Bei der Studie CERTAIN-I handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie, in der DAA-vorbehandelte und -naive japanische Patienten mit HCV-Genotyp-1-, -2-, und -3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose

untersucht wurden. Die Behandlungsdauer mit Glecaprevir/Pibrentasvir entsprach je nach Zirrhosegrad zwischen 8 und 12 Wochen. In einem Arm wurden Patienten vom HCV-Genotyp 1 mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, in den anderen Studienarmen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Aus dieser Studie wurden die Ergebnisse zu folgenden Patienten im Dossier dargestellt: HCV-Genotyp-1 Patienten mit oder ohne Zirrhose mit oder ohne Nierenfunktionsstörung, HCV-Genotyp-2 Patienten mit kompensierter Zirrhose mit oder ohne Leberfunktionsstörung.

Bei der Studie EXPEDITION-IV handelt es sich um eine einarmige, offene multizentrische Phase-III-Studie in der die Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir über 12 Wochen bei therapienaiven und vorbehandelten erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1- bis -6- ohne oder mit kompensierter Zirrhose und mit schweren Nierenschäden oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (einschließlich Dialysepatienten) untersucht wurde. HCV-Genotyp-3-infizierte Patienten wurden nur ohne Vorbehandlung zur Studie zugelassen. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase mit Patienten die mindestens eine Dosis der zu untersuchenden Substanz verabreicht bekamen. Aus dieser Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform behandelten Patienten dargestellt: HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=11), HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=4), therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=1) und HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=4).

Bei der Studie Magellan-II handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 (GT 3 nur therapienaiv) mit Leber- oder Nierentransplantation ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden über eine Studiendauer von 12 Wochen ausschließlich mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Aus dieser Studie wurden die Ergebnisse für die Patienten der HCV-Genotypen 1-6 mit oder ohne Zirrhose, die eine Lebertransplantation hatten, dargestellt.

Die Studie EXPEDITION-II ist eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-III-Studie für therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1- bis -6-Patienten mit oder ohne kompensierter Zirrhose und mit HIV-Koinfektion. Es wurden nur Patienten mit stabiler antiretroviraler HIV-1-Therapie (ART), die Rilpivirin, Raltegravir oder Dolutegravir enthielt und Patienten ohne antiretrovirale HIV-1-Behandlung eingeschlossen. In der Behandlungsphase wurden Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen, Patienten mit kompensierter Zirrhose über 12 Wochen (mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Anschließend wurden die Patienten über 24 Wochen weiter beobachtet. Aus dieser Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit behandelten Patienten dargestellt: HCV-Genotyp-1-Patienten ohne (n=87) oder mit kompensierter Zirrhose (n=10), HCV-Genotyp-2-Patienten ohne (n=9) oder mit kompensierter Zirrhose (n=1), HCV-Genotyp-4-Patienten ohne (n=16) oder mit kompensierter Zirrhose (n=1), therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne (n=22) oder mit kompensierter Zirrhose (n=4) und HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose (n=3).

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

- a) Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1,
- b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2,
- c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3,

- d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4 und
- e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5 und 6
- f) Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin - Vorbehandlung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweils bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) keine direkt vergleichenden Studien von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte klinische Studie CERTAIN-I zum Vergleich von Glecaprevir/Pibrentasvir versus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) für Fragestellung a) (CHC Genotyp 1) vor. Die Studie besteht aus 2 Substudien, von denen nur die Substudie 1 eine RCT ist. Eingeschlossen wurden japanische Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 1, die bisher keine Therapie erhalten hatten (therapienaiv) oder vorbehandelt waren (therapieerfahren), jedoch nicht mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA, Direct Acting antiviral).

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert jedoch keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator OBV/PTV/r eignen, sodass er auch keinen solchen indirekten Vergleich vorlegt.

Für die Fragestellungen b2), c), d), e) und f) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer für Glecaprevir/Pibrentasvir keine Studie, die sich für die Ableitung eines Zusatznutzens in diesen Patientengruppen eignet.

Zusammenfassend legt der pU damit keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) vor.

b1) Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 2:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber Sofosbuvir/Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene RCT in die therapienaive und therapieerfahrene (jedoch DAA-naive) japanische Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose vom Genotyp 2 eingeschlossen wurden.

In der Studie wurde Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg 1 x täglich), Behandlungsdauer 8 Wochen (N = 90), mit der Kombination Sofosbuvir + Ribavirin (Sofosbuvir 400 mg 1 x täglich + Ribavirin 600-1000 mg 2 x täglich), Behandlungsdauer 12 Wochen (N = 46), verglichen.

In der japanischen Fachinformation werden für Ribavirin deutlich niedrigere Dosierungen als in der deutschen Fachinformation empfohlen. Daher weicht die Dosierung von Ribavirin (in Kombination mit Sofosbuvir) in der Studie CERTAIN-II deutlich von den Dosierungsempfehlungen der deutschen Fachinformation ab. Alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (Sofosbuvir + Ribavirin) wurden unterhalb der in der deutschen Fachinformation empfohlenen Dosierung behandelt, wobei die Abweichungen im Extremfall bis zu 400 mg Ribavirin betragen (siehe Tabelle). Aus den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers gehen darüber hinaus keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten im SOF + RBV-Arm der Studie CERTAIN-II in den in der folgenden Tabelle dargestellten 3 Gewichtsgruppen hervor.

	Gewichtsgruppe Dosierung n (%)		
CERTAIN-II	≤ 60 kg KG 600 mg RBV 22 (47,3)	> 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV 19 (41,3)	> 80 kg KG 1000 mg RBV 5 (11,0)
Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG 1000 mg RBV 38 (81,7)	≥ 75 kg KG 1200 mg RBV 8 (18,3)	
a: Schätzung des Körpergewichts unter Annahme einer Normalverteilung mit Erwartungswert 61,05 und SD 15,46; N = 46; die Werte für den Erwartungswert und die SD wurden aus den Angaben zum Körpergewicht (Mittelwert, SD) im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II entnommen. KG: Körpergewicht; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gewichtsgruppe; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung			

Tabelle: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen

Nach Schätzung des IQWiG wurden circa 54 % (ca. 25/46) der Patienten mit 400mg Ribavirin weniger behandelt als in der deutschen Fachinformation vorgesehen (siehe Tabelle).

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese unterschiedlichen Dosierungen nicht nur möglicherweise unterschiedliche pharmakokinetische Voraussetzungen japanischer bzw. deutscher Patienten berücksichtigen, sondern auch pharmakogenetische Unterschiede vorliegen, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ribavirin beeinflussen können, ist eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten vor, um den Einfluss der zu niedrigen Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte abschließend abschätzen zu können.

Die Studie CERTAIN-II wird aufgrund dieser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose mit Genotyp 2 kein Beleg für einen Zusatznutzen.

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).

Es wird eine relevante GKV-Population von 60.264.726 Versicherten² zugrunde gelegt. Des Weiteren wird für die Allgemeinbevölkerung für die chronische Hepatitis C Infektion eine Prävalenzrate von 0,5% (diagnostizierte und nicht diagnostizierte Fälle) angenommen. Daraus resultiert die Anzahl von 301.324 GKV-Versicherten mit Hepatitis C. Jedoch können nur diagnostizierte Patienten einer Therapie zugeführt werden.

Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ liegen für Hepatitis C nicht vor. Das Robert-Koch-Institut geht davon aus, dass nur ca. 20–30% der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind.³ In der Literatur findet man Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland.⁴ Eine Analyse der Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69%,⁵ diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierten chronischen Hepatitis-C-Infektionen für Deutschland angenommen. Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen wurde die Arbeit Hüppe et al.⁶ berücksichtigt (Genotyp 1 = 73,8 %, Genotyp 2 = 3,5 %, Genotyp 3 = 18,3 %, Genotyp 4 = 4,2%, Genotypen 5, 6 = 0,5 %). Aus derselben Arbeit ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose von 15,7 %. 3,9% dieser Patienten leiden dabei an einer dekompensierten Zirrhose⁷; dieser Anteil ist von den ermittelten Zahlen zu subtrahieren.

Die Anzahl der mit Ribavirin/Sofosbuvir vorbehandelten Patienten beträgt nach den Angaben des Dossiers 4.431 Patienten.

Für die Genotypen 1 – 6 sind die Anzahlen der diagnostizierten und nicht diagnostizierten Patienten nach Berücksichtigung des Anteils der GKV Versicherten wie folgt:

Genotyp 1: Ca. 73.800 Patienten

Genotyp 2: Ca. 3.500 Patienten

Genotyp 3: Ca. 18.200 Patienten

Genotyp 4: Ca. 4.200 Patienten

Genotyp 5/6: Ca. 500 Patienten

Ca. 4.400 Patienten sind mit Ribavirin + Sofosbuvir vorbehandelt

2 Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2016. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der Gesetzlichen Krankenversicherung am 1. 7. eines Jahres

3 Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2003. Heft 15: Hepatitis C.

4 Cornberg M. et al. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 31; Suppl 2: 30–60.

5 Tomeczkowski J. et al. 2010. Risk Scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. *Abstract. Value in Health* 13: A440.

6 Hüppe D. et al. 2016. Patienten mit chronischer Hepatitis C vor Einführung der Interferon – freien Therapie in Deutschland. *Z Gastroenterol* 54:740-747.

7 Fattovich G. et al. 1997. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study in 384 patients. *Gastroenterology* 112(2):463–472.

Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion können sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Angaben möglich sein.

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 Maviret® (Wirkstoff: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Dezember 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf

Maviret wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.

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

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 § 130a SGB V und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/ Jahr
Genotyp 1 ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	8 Wochen	56
Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/ Jahr
Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
0Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Genotyp 2: ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab; 1x 3 Tab.)	12 Wochen	84
	2 x tägl. (1 x 2 Tab 1x 3 Tab.)	24 Wochen	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 2: mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	12 Wochen	84
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	24 Wochen	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 3: ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	12 Wochen	84
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	24 Wochen	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 3: mit kompensierter Zirrhose			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	12 Wochen	84
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	24 Wochen	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 4: ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 4: mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Genotyp 5 und 6 ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir			
Genotyp 1,2,4,5,6 ohne Zirrhose	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/ Jahr
Genotyp 3 ohne Zirrhose	1x täglich 3 Tab.	16 Wochen	112
Genotyp 1,2,4,5,6 mit Zirrhose	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 3 mit Zirrhose	1x täglich 3 Tab.	16 Wochen	112
zweckmäßige Vergleichstherapie			
patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vorthherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.			

Verbrauch

Der Wirkstoff Ribavirin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung wird ein Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt.⁸ Die Fachinformationen verschiedener Ribavirin-Präparate geben für diese Gewichtsklasse unterschiedliche Dosierungsempfehlungen zwischen 1.000 und 1.200mg pro Tag. Eine Dosierung von 1000mg pro Tag als Berechnungsgrundlage wird als adäquat angesehen. Für Patienten mit Nierenerkrankung anzupassende Dosierungen von Ribavirin werden nicht gesondert dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Tabletten/ Packung	Dauer des Behandlungszyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch
Genotyp 1 ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	8 Wochen	56
Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/	90mg/	28	24 Wochen	168

⁸ Statistisches Bundesamt, Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2013.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Tabletten/ Packung	Dauer des Behandlungszyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch
	400mg	400mg			
Genotyp 2: ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	12 Wochen	84
	400mg	400mg	28	24 Wochen	168
Ribavirin	200mg	1000mg	84/168	12 Wochen	420
	200mg	1000mg	168	24 Wochen	840
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/ 100mg	400/ 100mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 2: mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	12 Wochen	84
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	24 Wochen	168
Ribavirin	200mg	1000mg	84/168	12 Wochen	420
Ribavirin	200mg	1000mg	168	24 Wochen	840
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/ 100mg	400/ 100mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 3: ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	12 Wochen	84
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	24 Wochen	168
Ribavirin	200mg	1000mg	84/168	12 Wochen	420
Ribavirin	200mg	1000mg	168	24 Wochen	840
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/ 100mg	400/ 100mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 3: mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 0mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Tabletten/ Packung	Dauer des Behandlungszyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	12 Wochen	84
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	24 Wochen	168
Ribavirin	200mg	1000mg	84/168	12 Wochen	420
Ribavirin	200mg	1000mg	168	24 Wochen	840
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/ 100mg	400/ 100mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 4: ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 4: mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	24 Wochen	168
Genotyp 5 und 6 ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	24 Wochen	168
Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten					

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/ Tag	Tabletten/ Packung	Dauer des Behandlungszyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir					
Genotyp 1,2,4,5,6 ohne Zirrhose	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
Genotyp 3 ohne Zirrhose	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	16 Wochen	336
Genotyp 1,2,4,5,6 mit Zirrhose	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
Genotyp 3 mit Zirrhose	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	16 Wochen	336
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.					

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glecaprevir Pibrentasvir	17.478,72 €	1,77 €		
Vergleichstherapien				
Ledipasvir/Sofosbuvir	17.478,72 €	1,77 €	0 €	17.476,95 €
Sofosbuvir	16.808,56 €	1,77 €	956,67 €	15.850,12 €
Ribavirin (Aurobindo, 200mg, 84 St.)	377,65 €	1,77 €	17,40 €	358,48 €
Ribavirin (Aurobindo, 200mg; 168 St.)	744,29 €	1,77 €	34,80 €	707,72 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	17.478,72 €	1,77 €	0 €	17.476,95 €

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 28. Juli 2017, eingegangen am 28. Juli 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. März 2017 statt.

Am 31. Juli 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. 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 Glecaprevir/Pibrentasvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Oktober 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2017 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 23. Januar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	5. Dezember 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Dezember 2017 3. Januar 2018 17. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken