

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 Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre)

Vom 17. Oktober 2019

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.....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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 Glecaprevir/Pibrentasvir wurde am 1. September 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. März 2019 hat die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir 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 4. April 2019, 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 zur Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2019 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 und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6
Ledipasvir/Sofosbuvir.
- b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3
Sofosbuvir plus Ribavirin.

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.

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

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten unter 18 Jahren sind Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b – jeweils in Kombination mit Ribavirin – zugelassen. Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei therapienaiven und bei vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie – nur in Kombination mit Ribavirin und bei therapienaiven Patienten nur bei Vorliegen einer Zirrhose – für Genotyp 3 zugelassen. Sofosbuvir ist bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen in Kombination mit Ribavirin für die Genotypen 2 und 3 zugelassen.
- zu 2. Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vor. Im Anwendungsgebiet für adoleszente Patienten liegen ein Beschluss zur Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 15. Februar 2018 und ein Beschluss zu Sofosbuvir vom 5. April 2018 vor. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt; für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 konnte dagegen kein Zusatznutzen anerkannt werden. Für Sofosbuvir wurde für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde 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, die zugelassenen DAAs in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden. Demnach stellt bei noch nicht vorbehandelten adoleszenten Patienten die Kombination Peginterferon plus Ribavirin zwar noch eine Alternative zu Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir dar, findet jedoch keine vorrangige Empfehlung mehr. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon wird nicht empfohlen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der für Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir festgestellte Zusatznutzen in den entsprechenden Patientengruppen (Infektion mit Genotyp 2 oder 3 bzw. Genotyp 1, 4, 5, oder 6) berücksichtigt. Die Vermeidung der Nebenwirkungen einer Interferon-haltigen Therapie (insbesondere Wachstumsverzögerung und Gewichtsverlust) ist im vorliegenden Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung, weshalb Peginterferone – obgleich zugelassen – nicht als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.

Der Stellenwert von Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bei jugendlichen Patienten (vorbehandelt oder mit kompensierter Zirrhose) mit Infektion von Genotyp 3 ist unklar. Aufgrund des nicht belegten Zusatznutzens kann Ledipasvir/Sofosbuvir zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige

Vergleichstherapie für jugendliche Patienten mit CHC-Infektion von Genotyp 3 bestimmt werden. Die Zulassung von Ledipasvir/Sofosbuvir beinhaltet keine Behandlungsempfehlung für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 und kommt daher bei dieser Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Gegenüber den Beschlüssen zu Ledipasvir/Sofosbuvir und Sofosbuvir ergibt sich nicht weiterhin die Notwendigkeit einer Differenzierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Vortherapie. Die benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien kommen in beiden Patientengruppen jeweils für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten in Frage.

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 mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Ein Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir bei jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ist nicht belegt.

Begründung:

Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine offene, einarmige Studie zur Untersuchung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren. Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 die Ergebnisse einer Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren der Studie vor. Die Patienten dieser Teilpopulation (n=40) wurden mit Glecaprevir/Pibrentasvir über einen Zeitraum von 8 Wochen behandelt. Die Teilpopulation entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets, es wurden jedoch nur Patienten mit Infektion von Genotyp 1 (n=37) und 4 (n=3) rekrutiert. In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) nach Therapieende wurde in der Kohorte von allen Patienten erreicht. Es traten keine Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder solche unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Ein schweres unerwünschtes Ereignis (Depression, CTCAE \geq 3) wurde bei einem Patienten beobachtet.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die Ergebnisse der Studie DORA liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wurden SVR12 von 97,5 bis 100 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018).

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Die Zulassung beruht somit auch auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten.

Der Gesetzgeber hat in der AM-NutzenV § 5 Absatz 5a dem G-BA eingeräumt zu prüfen, ob bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische

Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 20) geändert worden ist, für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene ist hier identisch, womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist.

Im Beschluss zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Beschluss vom 1. Februar 2018) für erwachsene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurde gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir kein Zusatznutzen festgestellt, da keine bewertbaren Daten vorlagen. Die Anerkennung eines Zusatznutzens für jugendliche Patienten auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen festgestellt werden.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Ein Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir bei jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 die Ergebnisse einer Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren derselben Studie (DORA) vor. Die Patienten dieser Teilpopulation (n=7) wurden mit Glecaprevir/Pibrentasvir über einen Zeitraum von 8 oder 16 Wochen behandelt. Die Teilpopulation entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets, es wurden 3 Patienten mit Genotyp 2 und 4 Patienten mit Genotyp 3 rekrutiert. In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) nach Therapieende wurde in der Kohorte von allen Patienten erreicht. Es traten keine Todesfälle, schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder solche unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet. Die Ergebnisse der Studie DORA liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sofosbuvir (in Kombination mit Ribavirin). Für Sofosbuvir plus Ribavirin wurden SVR12 von 96,4 bis 100 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018).

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Die Zulassung beruht somit auch auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten.

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

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene ist hier identisch, womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist.

Im Beschluss zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Beschluss vom 1. Februar 2018) für erwachsene Patienten mit Genotyp 2 oder 3 wurde gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine bewertbaren Daten vorlagen. Die Anerkennung eines Zusatznutzens für jugendliche Patienten auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

In den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wurde auf mögliche Vorteile einer Ribavirin-freien Therapieoption verwiesen. Evidenz für die Beurteilung eines Zusatznutzens in ggf. von Ribavirin-Freiheit profitierenden Patientengruppen liegt jedoch nicht vor, so dass sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen festgestellt werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie DORA vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Auch bei einer Berücksichtigung des bei der Zulassung vorgenommenen Evidenztransfers ist auf Grundlage der bei erwachsenen Patienten getroffenen Bewertung kein Zusatznutzen für jugendliche Patienten anzuerkennen, da für erwachsene Patienten für die jeweiligen Genotypen kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Insgesamt kann weder für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 noch für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen festgestellt werden.

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

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelte die Zahlen mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert-Koch-Institut übermittelten Meldefälle. Aufgrund dieses Vorgehens wird die geschätzte Patientenzahl als plausibel angesehen, da davon auszugehen ist, dass so gut wie alle Jugendlichen mit Hepatitis-C-Infektion aufgrund der Meldepflicht erfasst werden. Dennoch verbleiben Unsicherheiten bezüglich ggf. geheilter und noch nicht diagnostizierter Patienten. Für die Anteile der verschiedenen HCV-Genotypen verwendet der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Querschnittsstudie von 2016 (Hüppe *et al.*, Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. *Z Gastroenterol* 2016). Unsicherheiten bestehen dabei in der Übertragbarkeit der verwendeten Daten auf die hier adressierte Altersgruppe (12 bis unter 18 Jahre).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Maviret® (Wirkstoffkombination: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. August 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/maviret-epar-product-information_de.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2019).

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 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	Therapienaive Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne oder mit Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 mit Zirrhose
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ledipasvir/ Sofosbuvir	8 Wochen	Kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation
Ledipasvir/ Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/ Sofosbuvir	24 Wochen	therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 und kompensierter Zirrhose.
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	Therapie-naive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 ohne oder mit Zirrhose und therapie-naive Patienten mit Genotyp 3 ohne Zirrhose.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 mit Zirrhose und therapie-naive Patienten mit Genotyp 3 mit Zirrhose.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	16 Wochen	therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sofosbuvir + Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 2.
Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3 oder ggf. Patienten mit Genotyp 2, insbesondere bei Vorliegen von einem oder mehreren Faktoren, die mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien assoziiert sind.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich	56 - 84	1	56 - 84
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich	56-168	1	56-168
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich	56 - 112	1	56 - 112

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sofosbuvir +	1 x täglich	84 - 168	1	84 - 168
Ribavirin	2 x täglich	84 - 168	1	84 - 168

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.

Der Wirkstoff Ribavirin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 47,1 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 67 kg (für Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren) zugrunde gelegt.² Die Dosierungsempfehlung von Ribavirin in Kombination mit Sofosbuvir beträgt für Patienten zwischen 47 und 49 kg Körpergewicht 600 mg/Tag und für Patienten zwischen 66 und 80 kg Körpergewicht 1.000 mg/Tag.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg/ 40 mg	56 - 84	168 – 252 x 100 mg/ 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir / Sofosbuvir	90 mg / 400 mg	90 mg / 400 mg	1 x 90 mg / 400 mg	56 -168	56 – 168 x 90 mg / 400 mg
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg/ 40 mg	56 - 112	168 – 336 x 100 mg/ 40 mg

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir +	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	84	84 x 400 mg +
Ribavirin	600 mg – 1.000 mg	600 mg – 1.000 mg	3 – 5 x 200 mg		252 – 420 x 200 mg
Sofosbuvir +	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	168	168 x 400 mg +
Ribavirin	600 mg – 1.000 mg	600 mg – 1.000 mg	3 – 5 x 200 mg		504 – 840 x 200 mg

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					
Glecaprevir / Pibrentasvir	84 FTA	14.995,00 €	1,77 €	0,00 €	14.993,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir / Sofosbuvir	28 FTA	14.995,00 €	1,77 €	0,00 €	14.993,23 €
Sofosbuvir	28 FTA	14.348,98 €	1,77 €	0,00 €	14.347,21 €
Ribavirin	168 HKP	744,29 €	1,77 €	34,80 €	707,72 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019

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

regelmäßig 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. regelmäßige 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 Fachinformation keine regelmäßigen 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 4. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. April 2019 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 11. Juli 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2019 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 24. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. August 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. September 2019 17. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken