

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet:  
Chronische Hepatitis C, 3 bis < 12 Jahre)

Vom 16. Dezember 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>	<b>3</b>
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 .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	8
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>15</b>

## **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 (Maviret) wurde am 1. September 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. Juni 2021 hat Maviret 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 25. Juni 2021, 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 („Maviret wird bei Erwachsenen

und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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 Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.12.2021):**

Maviret wird bei Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir:

- Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

<sup>2</sup> [zugelassen ab 6 Jahre](#)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir<sup>2</sup>

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:

- a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6
- b) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3

zu 1. Im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C sind für Kinder im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren die Wirkstoffe Ribavirin, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a<sup>3</sup>, Peginterferon alfa-2b, Sofosbuvir und die Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Sofosbuvir/Velpatasvir zugelassen. Peginterferon alfa-2b wird derzeit nicht in Deutschland vertrieben.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis C“ liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu

---

<sup>3</sup> [zugelassen ab 5 Jahre](#)

Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen vor. Für Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Sofosbuvir (in Kombination mit Ribavirin) vom 21. Januar 2021
- Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Januar 2021
- Sofosbuvir/Velpatasvir vom 01. April 2021

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen angewendet. Beispielsweise kann bei Kindern mit schwerem symptomatischem Verlauf eine Therapie mit (Peg)Interferon und Ribavirin angezeigt sein. In den Leitlinien wird empfohlen, Patienten in der vorliegenden Altersgruppe gemäß den Empfehlungen im Erwachsenenalter mit DAA zu therapieren.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6 Ledipasvir/Sofosbuvir und für Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3 Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir wurde jedoch deutlich, dass der klinische Stellenwert von Sofosbuvir/Velpatasvir in der Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern mit HCV-Infektion jeglichen Genotyps mit den bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin vergleichbar ist.

Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten von Sofosbuvir/Velpatasvir (siehe Beschluss von 01. April 2021) in derselben Größenordnung wie die der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin.

Vor dem Hintergrund der genannten Leitlinien-Empfehlungen, Kinder mit DAA zu therapieren, sowie der Erkenntnisse aus den durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren, werden die zugelassenen Optionen Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir in der vorliegenden Altersgruppe als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen angesehen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die Aufteilung der Patientengruppen folgt den Behandlungsempfehlungen und dem für die Infektion mit den jeweiligen HCV-Genotypen jeweils festgestellten Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir.

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

Insgesamt erachtet es der G-BA unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation sowie der Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren daher als sachgerecht, für die genannten Patientengruppen die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um Sofosbuvir/Velpatasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir wie folgt bewertet:

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

Zusatznutzen nicht belegt

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

Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren die noch laufende, 1-armige Studie M16-123 (DORA) vor. Dabei handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie zur Untersuchung von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit chronischen Hepatitis-C-Infektionen. In den Kohorten 2 bis 4 der Studie wurden Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren über 8 bis 16 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer nicht dar. Einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien führt er nicht durch.

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

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 M16-123 (DORA) zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind daher im Beschluss nur ergänzend dargestellt.

#### Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf

## Morbidität

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) Wochen nach Therapieende wurde bei 59 (98,3%) der Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren (Hepatitis-C-Virus (HCV)-Genotyp 1 oder 4) und bei 18 (90 %) der Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren (HCV-Genotyp 2 oder 3) erreicht. Die Ergebnisse der Kohorten 2 bis 4 der Studie M16-123 (DORA) liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wurden SVR12 und SVR 24 von 95-100% beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Für Sofosbuvir/Velpatasvir wurden SVR12 und SVR 24 von 93,2 % (siehe Beschluss des G-BA vom 01. April 2021). Für Sofosbuvir plus Ribavirin wurden SVR12 und SVR 24 von 94,4 -100% beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Große Effekte gegenüber der Neubestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie können daher nicht angenommen werden.

## Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie M16-123 (DORA) mittels Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) zu Studienbeginn und 12 Wochen nach Therapieende erhoben. Es ergibt sich für Kinder mit HCV-Genotyp 1 oder 4 eine Änderung im Studienverlauf um -1,12 Punkte und für Kinder mit HCV-Genotyp 2 oder 3 eine Änderung im Studienverlauf um -8,66 Punkte im Gesamtscore.

Aufgrund der nichtvergleichenden Daten sind die Ergebnisse jedoch nicht ausreichend interpretierbar.

## Nebenwirkungen

In den Kohorten 2 bis 4 der Studie M16-123 (DORA) trat bei Kindern mit HCV-Genotyp 1 oder 4 ein Abbruch wegen UEs (1,7 %), jedoch keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) auf. Bei Kindern mit HCV-Genotyp 2 oder 3 traten keine SUEs oder Abbrüche wegen UEs auf.

## Gesamtbewertung / Fazit

Die vorgelegte einarmige Studie M16-123 (DORA) ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) Wochen nach Therapieende wurde unter Glecaprivir/Pibrentasvir bei 98,3% der Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren (Hepatitis-C-Virus (HCV)-Genotyp 1 oder 4) und bei 90 % der Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren (HCV-Genotyp 2 oder 3) erreicht. Die Ergebnisse der Kohorten 2 bis 4 der Studie M16-123 (DORA) liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

Es traten keine Todesfälle, keine schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, und nur ein unerwünschtes Ereignisse auf das zum Therapieabbruch führte.

Die vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht ausreichend interpretierbar.

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

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Maviret mit der Wirkstoffkombination Glecaprivir/Pibrentasvir. Glecaprivir/Pibrentasvir ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6
- b) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für die Patientenpopulation a) Ledipasvir/Sofosbuvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir, und für die Patientenpopulation b) Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Glecaprivir/Pibrentasvir zur Behandlung von Kindern im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie M16-123 (DORA) vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien geeignet.

Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Ein Zusatznutzen von Glecaprivir/Pibrentasvir gegenüber den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ist daher nicht belegt.



## 2.2 Anzahl der Patientinnen und 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. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Summe über alle Genotypen) näher bei der unteren vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Grenze liegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Genotypen sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.

## 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: 5. November 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur durch in der Therapie von Kindern mit chronischer Hepatitis C erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

## 2.4 Therapiekosten

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

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Zu bewertendes Arzneimittel		
Kinder im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von 12 kg bis unter 45 kg		
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patienten mit GT 1, 2, 3, 4, 5, 6 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patienten mit GT 1, 2, 4 – 6 ohne Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patienten mit GT 1, 2, 4 – 6 mit Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	16 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 3 mit oder ohne Zirrhose

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	Kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp
Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)		
Sofosbuvir + Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 2
Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 16 Wochen	112	1	112
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis &lt; 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6</u>				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
b) <u>Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis &lt; 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3</u>				
Sofosbuvir + Ribavirin	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
	2 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Sofosbuvir + Ribavirin	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
	2 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84

#### 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.

Es werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 16,2 kg für Patienten im Alter von 3 Jahren, 23,6 kg für 6-Jährige und 42,1 kg für Patienten im Alter von 11 Jahren zugrunde gelegt.<sup>4</sup>

Ledipasvir / Sofosbuvir und Sofosbuvir stehen sowohl flüssige als auch feste Darreichungsformen zur Auswahl. Die Wirkstärken Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg und Sofosbuvir 400 mg, welche der Dosierung für Patientinnen und Patienten ab 35 kg Körpergewicht entsprechen, sind jedoch nur in Form von Filmtabletten als feste Darreichungsform verfügbar. Für die Kostendarstellung wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ab 35 kg (entspricht einem Alter von ca. 9 bis 10 Jahren) im Regelfall die wirtschaftlichere Option der festen Darreichungsform in der passenden Wirkstärke einnehmen können. Die Dosierung der flüssigen Formulierung dieser Wirkstoffe wird deshalb nur für Patientinnen und Patienten ab 16,2 kg und unter 35 kg Körpergewicht dargestellt. Die Filmtabletten von Ledipasvir / Sofosbuvir und Sofosbuvir sind nur für Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 17 kg zugelassen.

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Glecaprevir / Pibrentasvir	150mg/60 mg -	150mg/60 mg -	3 x 50mg/20 mg -	56	168 x 50mg/20 mg -
8 Wochen Granulat	250 mg/100 mg	250 mg/100 mg	5 x 50mg/20 mg	56	280 x 50mg/20 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	150mg/60 mg -	150mg/60 mg -	3 x 50mg/20 mg -	84	252 x 50mg/20 mg -
12 Wochen Granulat	250 mg/100 mg	250 mg/100 mg	5 x 50mg/20 mg	84	420 x 50mg/20 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	150mg/60 mg -	150mg/60 mg -	3 x 50mg/20 mg -	112	336 x 50mg/20 mg -
16 Wochen Granulat	250 mg/100 mg	250 mg/100 mg	5 x 50mg/20 mg	112	560 x 50mg/20 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6					
Ledipasvir / Sofosbuvir	33,75 mg/150 mg -	45 mg/200 mg -	1 x 33,75 mg/150 mg -	56	56 x 33,75 mg/150 mg -
8 Wochen Granulat	45 mg/200 mg	45 mg/200 mg	1 x 45 mg/200 mg		56 x 45 mg/200 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	33,75 mg/150 mg -	45 mg/200 mg -	1 x 33,75 mg/150 mg -	84	84 x 33,75 mg/150 mg -
12 Wochen Granulat	45 mg/200 mg	45 mg/200 mg	1 x 45 mg/200 mg		84 x 45 mg/200 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	33,75 mg/150 mg -	45 mg/200 mg -	1 x 33,75 mg/150 mg -	168	168 x 33,75 mg/150 mg -
24 Wochen Granulat	45 mg/200 mg	45 mg/200 mg	1 x 45 mg/200 mg		168 x 45 mg/200 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	45 mg/200 mg -	45 mg/200 mg -	1 x 45 mg/200 mg -	56	56 x 45 mg/200 mg -
8 Wochen FTA <sup>5</sup>	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg		56 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	45 mg/200 mg -	45 mg/200 mg -	1 x 45 mg/200 mg -	84	84 x 45 mg/200 mg -

<sup>5</sup>Ab einem Körpergewicht von 17 kg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
12 Wochen FTA <sup>5</sup>	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg		84 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	45 mg/200 mg -	45 mg/200 mg -	1 x 45 mg/200 mg -	168	168 x 45 mg/200 mg -
24 Wochen FTA <sup>5</sup>	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg		168 x 90 mg/400 mg
Sofosbuvir/Velpatasvir	200 mg/50 mg -	200 mg/50 mg -	1 x 200 mg/50 mg -	84	84 x 200 mg/50 mg -
12 Wochen FTA <sup>5</sup>	400 mg/100 mg	400 mg/100 mg	1 x 400 mg/100 mg		84 x 400 mg/100 mg
b) Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren, Genotyp 2 oder 3					
Sofosbuvir	150 mg -	150 mg -	1 x 150 mg -	84	84 x 150 mg -
12 Wochen Granulat	200 mg	200 mg	1 x 200 mg		84 x 200 mg
Sofosbuvir	150 mg -	150 mg -	1 x 150 mg -	168	168 x 150 mg -
24 Wochen Granulat	200 mg	200 mg	1 x 200 mg		168 x 200 mg
Sofosbuvir	200 mg-	200 mg-	1 x 200 mg-	84	84 x 200 mg-
12 Wochen FTA <sup>5</sup>	400 mg	400 mg	1 x 400 mg		84 x 400 mg
Sofosbuvir	200 mg-	200 mg-	1 x 200 mg-	168	168 x 200 mg-
24 Wochen FTA <sup>5</sup>	400 mg	400 mg	1 x 400 mg		168 x 400 mg
zzgl.					
Ribavirin	7,5 mg/kg = 120 mg	15 mg/kg = 240 mg -	2 x 120 mg	84	84 x 240 mg
12 Wochen Lösung	7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg = 640 mg	2 x 320 mg	84	84 x 640 mg
Ribavirin	7,5 mg/kg = 120 mg	15 mg/kg = 240 mg -	2 x 120 mg	168	168 x 240 mg
24 Wochen Lösung	7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg = 640 mg	2 x 320 mg	168	168 x 640 mg
Sofosbuvir/Velpatasvir	200 mg/50 mg -	200 mg/50 mg -	1 x 200 mg/50 mg -	84	84 x 200 mg/50 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
12 Wochen FTA <sup>5</sup>	400 mg/100 mg	400 mg/100 mg	1 x 400 mg/100 mg		84 x 400 mg/100 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	Packunggröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Glecaprevir / Pibrentasvir 50 mg/20 mg	28 Beutel GRA	2 999,01 €	1,77 €	0,00 €	2 997,24 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Ledipasvir 33,75 mg / Sofosbuvir 150 mg	28 Beutel GRA	14 995,06 €	1,77 €	0,00 €	14 993,29 €
Ledipasvir 45 mg / Sofosbuvir 200 mg	28 Beutel GRA	14 995,06 €	1,77 €	0,00 €	14 993,29 €
Ledipasvir 45 mg / Sofosbuvir 200 mg	28 FTA	14 995,06 €	1,77 €	0,00 €	14 993,29 €
Ledipasvir 90 mg / Sofosbuvir 400 mg	28 FTA	14 995,06 €	1,77 €	0,00 €	14 993,29 €
Sofosbuvir 150 mg	28 Beutel GRA	14 349,04 €	1,77 €	0,00 €	14 347,27 €
Sofosbuvir 200 mg	28 Beutel GRA	14 349,04 €	1,77 €	0,00 €	14 347,27 €
Sofosbuvir 200 mg	28 FTA	14 349,04 €	1,77 €	0,00 €	14 347,27 €
Sofosbuvir 400 mg	28 FTA	14 349,04 €	1,77 €	0,00 €	14 347,27 €
Ribavirin 40 mg/ml	100 ml LSE	133,09 €	1,77 €	6,76 €	124,56 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Sofosbuvir 200 mg/ Velpatasvir 50 mg	28 FTA	9 996,71 €	1,77 €	0,00 €	9 994,94 €
Sofosbuvir 400 mg/ Velpatasvir 100 mg	28 FTA	9 996,71 €	1,77 €	0,00 €	9 994,94 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat; LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. März 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juni 2021 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 29. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 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 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. November 2021 30. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken