

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)
Elbasvir/Grazoprevir (neues Anwendungsgebiet: chronische
Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahre)

Vom 5. Mai 2022

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 Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	6
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	7
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

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 Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier) wurde am 15. Dezember 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. Oktober 2021 hat Zepatier 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 12. November 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 Elbasvir/Grazoprevir mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2022 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 Elbasvir/Grazoprevir 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 vorgetragene 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 Elbasvir/Grazoprevir 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 Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier) gemäß Fachinformation

Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Mai 2022):

Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elbasvir/Grazoprevir:

Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

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

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Personen 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 ab einem Alter von 3 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie – nur in Kombination mit Ribavirin und bei therapienaiven Personen nur bei Vorliegen einer Zirrhose – für Genotyp 3 zugelassen. Sofosbuvir ist bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 2 und 3 in Kombination mit Ribavirin zugelassen. Die Wirkstoffkombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir sind bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren pan-genotypisch zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im 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 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren liegen Beschlüsse zur Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 15. Februar 2018, zu Sofosbuvir vom 5. April 2018, zu Glecaprevir/Pibrentasvir vom 17. Oktober 2019, zu Sofosbuvir/Velpatasvir vom 1. April 2021 und zu Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir vom 7. April 2022 vor.
- 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. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es lässt sich feststellen, dass Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, Ledipasvir/Sofosbuvir,

Glecaprevir/Pibrentasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden.

Bei noch nicht vorbehandelten Jugendlichen stellt die Kombination Peginterferon plus Ribavirin zwar noch eine Alternative zu den weiteren Wirkstoffkombinationen dar, findet jedoch keine vorrangige Empfehlung mehr. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon wird nicht empfohlen. 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.

Die Wirkstoffkombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir stellen für alle Jugendlichen im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren eine zweckmäßige Therapieoption dar, welche sich aufgrund der pangenotypischen Zulassung, hoher SVR-Raten sowie positiver Nebenwirkungsprofile in der Versorgung bewährt haben und auch sowohl von den Leitlinien als auch von klinischen Fachexperten als Standardtherapie angesehen werden. Darüber hinaus wurde für die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen seitens des G-BA für Patientinnen und Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5 oder 6 festgestellt.

Darüber hinaus steht die Therapieoption Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Verfügung. Aufgrund des erst kürzlich gefassten Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung, wird es jedoch als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Zusammenfassend werden somit die Optionen Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir und Ledipasvir/Sofosbuvir als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang war die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir nicht in den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten.

Unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation erachtet der G-BA es als sachgerecht, die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um die Option Sofosbuvir/Velpatasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten von Sofosbuvir/Velpatasvir in einer vergleichbaren Größenordnung wie die der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Glecaprevir/Pibrentasvir.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elbasvir/Grazoprevir wie folgt bewertet:

Für Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 und 4 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren Ergebnisse der nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen, einarmigen Studie MK-5172-079 vor.

In die Alterskohorte der Studie wurden 22 Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (n=21) und 4 (n=1) ohne Leberzirrhose eingeschlossen.

In der Studie wurde die Mortalität, das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virological Response) als Endpunkt der Morbidität und Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

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.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde unter Elbasvir/Grazoprevir bei allen 22 Patientinnen und Patienten (100 %) erreicht. Die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 liegen in vergleichbaren Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren SVR12 und SVR 24 von ca. 93 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 1. April 2021). Für Glecaprevir/Pibrentasvir wurden für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren SVR12 von 90 – 98,3 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2021).

Große Effekte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie können daher nicht angenommen werden.

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

In der Studie MK-5172-079 traten ein schwerwiegendes unerwünschte Ereignis (sUE) und keine Abbrüche aufgrund von UE auf.

Gesamtbewertung

Die vorgelegte einarmige Studie MK-5172-079 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) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde unter Elbasvir/Grazoprevir bei allen 21 Patientinnen und Patienten (100 %) erreicht. Die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es traten keine Todesfälle, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Zepatier mit der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Zepatier wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet. Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1 und 4) die Wirkstoffkombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir oder Ledipasvir/Sofosbuvir bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung von Jugendlichen im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie MK-5172-079 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Ein Zusatznutzen von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Diese vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Patientenzahlen für die hier relevante Altersgruppe sind aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung der neu gemeldeten Patientinnen und Patienten innerhalb eines 1-Jahres-Zeitraums mit bekanntem Alter, unklaren Anteilswerten von akuten HCV-Infektionen sowie der Nicht-Berücksichtigung noch nicht diagnostizierter bzw. nicht gemeldeter Fälle 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 Zepatier (Wirkstoff: Elbasvir/Grazoprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2022).

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elbasvir/Grazoprevir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose
Elbasvir/Grazoprevir + Ribavirin	16 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4 mit oder ohne kompensierter Zirrhose
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	kann bei Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4-6 ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4-6 mit Zirrhose
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Jahren unabhängig vom HCV-Genotyp

Behandlungsdauer

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elbasvir/Grazoprevir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Elbasvir/Grazoprevir	1 x täglich	112	1	112

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
+ Ribavirin	+ 2 x täglich für 16 Wochen			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße und Gewicht eines 12-Jährigen: 1,56 m und 47,1 kg; durchschnittliche Körpergröße eines 17-Jährigen: 1,74 m, durchschnittliches Körpergewicht: 67,0 kg)².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elbasvir/Grazoprevir					
Elbasvir/Grazoprevir	50 mg/ 100 mg	50 mg/ 100 mg	1 x 50 mg/100 mg	84	84 x 50 mg/ 100 mg
Elbasvir/Grazoprevir in Kombination mit Ribavirin					

² 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	Jahres-durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Elbasvir/Grazoprevir	50 mg/ 100 mg	50 mg/ 100 mg	1 x 50 mg/100 mg	112	112 x 50 mg/ 100 mg
Ribavirin	Patientinnen und Patienten 12 bis unter 13 Jahre				
	400 mg	800 mg	2 x 400 mg	112	224 x 400 mg
	Patientinnen und Patienten 17 bis unter 18 Jahre				
	400 bzw. 600 mg	1 000 mg	1 x 200 mg + 2 x 400 mg	112	112 x 200 + 224 x 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90 mg/ 400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/ 400 mg	56	56 x 90 mg/ 400 mg
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90 mg/ 400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/ 400 mg	84	84 x 90 mg/ 400 mg
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90 mg/ 400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/ 400 mg	168	168 x 90 mg/ 400 mg
Glecaprevir/ Pibrentasvir	300 mg/ 120 mg	300 mg/ 120 mg	3 x 100 mg/ 40 mg	56	168 x 100 mg/ 40 mg
Glecaprevir/ Pibrentasvir	300 mg/ 120 mg	300 mg/ 120 mg	3 x 100 mg/ 40 mg	84	252 x 100 mg/ 40 mg
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400 mg/ 100 mg	400 mg/ 100 mg	1 x 400 mg/100 mg	84	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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Elbasvir/Grazoprevir 50/100 mg	28 FTA	8 666,97 €	1,77 €	0,00 €	8 665,20 €
Ribavirin 200 mg	112 FRA	538,89 €	1,77 €	36,00 €	501,12 €
Ribavirin 400 mg	56 FTA	538,89 €	1,77 €	25,04 €	512,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Glecaprevir/ Pibrentasvir 100/40 mg	84 FTA	14 995,30 €	1,77 €	0,00 €	14 993,53 €
Ledipasvir/Sofosbuvir 45/200 mg und 90/400 mg	28 FTA	14 995,30 €	1,77 €	0,00 €	14 993,53 €
Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg	28 FTA	9 996,95	1,77 €	0,00 €	9 995,18 €
Abkürzungen: FTA = Filtabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2022

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.

Die HCV-RNA-Testung ist nicht aufgeführt, weil davon auszugehen ist, dass diese regelhaft bei allen aktiven Therapien anfällt.

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 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 12. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 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 Elbasvir/Grazoprevir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 28. März 2022 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 26. April 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. März 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	5. April 2022 19. April 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken