

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie MK-5172-079 bei Patienten ab 12 Jahren und ≥ 30 kg ...	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direkt-wirkende antivirale Substanzen (Direct Acting Antiviral Agent)
EBR/GZR	Elbasvir/Grazoprevir
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLE/PIB	Glecaprevir/Pibrentasvir
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
INR	International Normalised Ratio
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
NS5A-RAV	Nonstructural protein 5A-resistance-associated variant
RBV/Peg-IFN	Ribavirin/Pegyliertes Interferon alfa (Peginterferon alfa)
RNA	Ribonukleinsäure
SOC	Systemorganklasse
SOF/VEL	Sofosbuvir/Velpatasvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Virological Response (Dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR12	SVR 12 Wochen nach Beendigung der Behandlung
SVR24	SVR 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung
PT	Preferred Term
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elbasvir/Grazoprevir
Handelsname:	ZEPATIER®
ATC-Code:	J05AX68
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Elbasvir: 42449 Grazoprevir: 39566
Pharmazentralnummer (PZN)	11320392
ICD-10-GM-Code	B18.2
Alpha-ID	I15846; I15847; I29602
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	22. Oktober 2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Zur Hepatitis C-Virus (HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.	22. Juli 2016

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren (Gewicht mind. 30 kg) mit CHC	Interferonfreie DAA-Kombinationen zur Behandlung der CHC, insbesondere Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF), Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) oder Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB).
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren</p> <p>DAA: Direkt-wirkende antivirale Substanzen; CHC: Chronische Hepatitis C</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat nicht stattgefunden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde jedoch nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO) abgeleitet:

Kriterium 1: Für pädiatrische Patienten ab 12 Jahren (Gewicht mind. 30 kg) mit CHC (Genotypen 1 und 4) sind die interferonfreien DAA-Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF), Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) und Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) sowie Ribavirin/Pegyliertes Interferon alfa (RBV/Peg-IFN) zugelassen.

Kriterium 2: Eine nichtmedikamentöse Behandlung ist nicht angezeigt.

Kriterium 3: Der G-BA hat den patientenrelevanten Nutzen von LDV/SOF, SOF/VEL und GLE/PIB bewertet; LDV/SOF wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen zuerkannt.

Kriterium 4: LDV/SOF, SOF/VEL und GLE/PIB entsprechen dem anerkannten Stand zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. RBV/Peg-IFN entspricht nicht mehr dem anerkannten Stand und scheidet als zVT aus.

Fazit

Basierend auf den hier gemachten Angaben und unter Berücksichtigung der im kürzlichen Verfahren im selben Anwendungsgebiet durch den G-BA festgelegten zVT, werden LDV/SOF, GLE/PIB und SOF/VEL als zVT Optionen abgeleitet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es keine mit der zVT vergleichende Studie. Die bestverfügbare Evidenz für Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) liegt in Form der nicht-randomisierten, nicht vergleichenden Studie MK-5172-079 vor.

Für diese Nutzenbewertung wurde die zulassungsrelevante Population der Jugendlichen und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg (n = 22) selektiert.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie MK-5172-079 bei Patienten ab 12 Jahren und ≥ 30 kg

Studie MK-5172-079 Endpunkt	12- bis <18-Jährige (N = 22)
Wirksamkeit	
SVR12 n (%) [95 %-KI] ^a	22 (100,0) [84,6; 100,0]
SVR24 n (%) [95 %-KI] ^a	22 (100,0) [84,6; 100,0]
Virologisches Ansprechen zu Behandlungswoche 4 n (%) [95 %-KI] ^a	21 (95,5) [77,2; 99,9]
Virologisches Ansprechen zu Behandlungswoche 12 n (%) [95 %-KI] ^a	22 (100,0) [84,6; 100,0]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie MK-5172-079 Endpunkt	12- bis <18-Jährige (N = 22)
Nebenwirkungen	
Gesamtrate UE, n (%)	18 (81,8)
SUE, n (%)	1 (4,5)
Schwere UE, n (%)	0
Therapieabbruch aufgrund eines UE, n (%)	0
Tod, n (%)	0
UE nach SOC und PT, n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (50,0)
Oberbauchschmerzen	3 (13,6)
Übelkeit	4 (18,2)
Erbrechen	3 (13,6)
Allg. Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (27,3)
Fieber	3 (13,6)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (13,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (36,4)
Nasopharyngitis	4 (18,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (22,7)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (40,9)
Schwindelgefühl	3 (13,6)
Kopfschmerzen	8 (36,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (18,2)
a: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis	
EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten; n: Patienten mit Ereignis; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Alle 22 Patienten erreichten zu Woche 12 und 24 nach Therapieende ein Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR). Das virologische Ansprechen erfolgte sehr schnell. Bereits zu Behandlungswoche 4 lag bei 95,5 % der Patienten die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze; zu Behandlungswoche 12 hatten alle 22 Patienten ein virologisches Ansprechen.

Bei 18 der 22 Patienten (81,8 %) trat mind. ein unerwünschtes Ereignis auf. Keiner der Patienten berichtete ein schweres, unerwünschtes Ereignis, brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab oder verstarb. Damit liegt die Mortalität bei 0 %. Ein Patient wurde mit einer Handfraktur in die Notaufnahme eingewiesen. Dies wird als schwerwiegendes Ereignis eingeordnet, aber vom Prüfarzt als nicht therapiebedingt bewertet. Unerwünschte Ereignisse waren am häufigsten den SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11 Patienten, 50,0 %), Erkrankungen des Nervensystems (9 Patienten, 40,9 %) sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen (8 Patienten, 36,4 %) zuzuordnen. Das häufigste unerwünschte Ereignis waren Kopfschmerzen (8 Patienten, 36,4 %).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren (Gewicht mind. 30 kg) mit CHC	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ CHC: Chronische Hepatitis C		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Erteilung der Zulassungserweiterung für EBR/GZR auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, nicht vergleichenden, offenen, multizentrischen, klinischen Phase-IIb-Studie MK-5172-079. In dieser Studie wurden Heilungsraten von 100 % erzielt: Alle 22 Patienten mit CHC im Alter von 12 bis < 18 Jahren erreichten sowohl eine SVR12 als auch eine SVR24. Es traten keine SUE auf, kein Patient verstarb oder brach die Studie wegen eines UE ab.

Veröffentlichte Daten zeigen, dass die im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT anzusehenden Therapien LDV/SOF, GLE/PIB und SOF/VEL ebenfalls eine virologische Wirksamkeit von über 95 % bei guter Verträglichkeit aufweisen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen EBR/GZR und der zVT keine wesentlichen Unterschiede für die betrachtete Patientenpopulation ergeben. Aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns der hier präsentierten Studie MK-5172-079 lässt sich jedoch für EBR/GZR zur Behandlung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass EBR/GZR für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC der Genotypen 1 oder 4 eine hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption bietet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für EBR/GZR im betrachteten Anwendungsgebiet sind Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, die chronisch mit den HCV-Genotypen 1 oder 4 infiziert sind.

Verursacher der Infektionskrankheit CHC ist HCV, ein weltweit verbreitetes, einsträngiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus, das sich durch eine hohe genetische Vielfalt auszeichnet. Sechs der acht bekannten genetischen Hauptvarianten (Genotypen) gelten als klinisch relevant.

Kinder und Jugendliche infizieren sich meist perinatal, seltener parenteral (z.B. durch Bluttransfusionen) und in Einzelfällen durch Sexualkontakte oder intravenösen Drogengebrauch. Auch die Zuwanderung Minderjähriger aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz spielt eine Rolle. Ist die Mutter HCV-RNA positiv, kommt es in bis zu 10 % der Fälle zur perinatalen Übertragung. Disponierende Faktoren sind hochgradige Virämie zur Zeit der Entbindung und eine Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).

Eine akute HCV-Infektion wird bei Kindern und Jugendlichen selten diagnostiziert, da sie wie bei Erwachsenen in der Regel unauffällig und ohne ausgeprägte Symptomatik verläuft. Die Serumtransaminasen sind meist uncharakteristisch. Häufig liegen sie im Normalbereich, manchmal verlaufen sie ondulierend. Entzündliche Aktivitäten und histopathologische Leberbefunde sind bei Kindern meist weniger ausgeprägt als bei Erwachsenen. Eine Leberzirrhose ist selten (maximal 10 % bis zur Volljährigkeit).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit DAA ist es möglich, bei dem weitaus überwiegenden Teil der CHC-Patienten ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) und damit eine Heilung zu erreichen. Für 12 bis < 18-jährige CHC-Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4-Infektion stehen bisher LDV/SOF (bei Zirrhose in Kombination mit RBV), SOF/VEL und GLE/PIB zur Verfügung, die alle ohne zusätzliche Gabe von IFN auskommen.

EBR/GZR - ein ebenfalls interferonfreies Therapieregime - reicht bei den meisten Patienten ohne RBV aus und bietet Patienten mit den HCV-Genotypen 1a, 1b oder 4 ein überzeugendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil mit Nebenwirkungsraten in klinischen Studien, die oft auf dem Niveau von Placebo liegen. Auch Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC vertragen EBR/GZR in der Regel gut. EBR/GZR kommt bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ohne RBV aus.

In der pädiatrischen Zulassungsstudie erreichten Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg eine Heilungsrate von 100 %. Engmaschiges Überwachen wie bei IFN-, RBV- und Proteaseinhibitor-basierten Therapien entfällt weitgehend. Mit EBR/GZR steht jetzt für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 1a, 1b und 4 eine weitere effektive, gut verträgliche Therapieoption mit hoher Heilungsrate zur Verfügung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren (Gewicht mind. 30 kg) mit CHC	13 (10-17)
<small>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</small>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren (Gewicht mind. 30 kg) mit CHC	12 bis < 18-Jährige	Nicht belegt	13 (10-17)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren (Gewicht mind. 30 kg) mit CHC	25.994,88 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CHC: Chronische Hepatitis C		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren mit CHC	LDV/SOF	12 bis < 18-Jährige	29.986,58 €
		LDV/SOF ± RBV	12 bis < 18-Jährige	44.979,87 € bis 46.809,14 €
		LDV/SOF	12 bis < 18-Jährige mit kompensierter Zirrhose	89.959,74 €
		GLE/PIB	12 bis < 18-Jährige	29.986,58 €
		GLE/PIB	12 bis < 18-Jährige mit Zirrhose	44.979,87 €
		SOF/VEL	12 bis < 18-Jährige	29.987,82 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung CHC: Chronische Hepatitis C; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit ZEPATIER® sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit CHC haben.

Die empfohlene Dosis von ZEPATIER® beträgt 1 Tablette einmal täglich. Die Filmtabletten sind unzerkaut zu schlucken und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Für folgende Patienten sollte eine Behandlung über 16 Wochen mit zusätzlicher Gabe von RBV in Betracht gezogen werden, um das Risiko eines Therapieversagens zu senken:

- Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV (Nonstructural protein 5A-resistance-associated variants), die die EBR-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern
- Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml

Konkrete Dosierungsanweisungen zu RBV, u. a. zu Dosisanpassungen, finden sich in der Fachinformation zu RBV. Wird ZEPATIER® in Kombination mit RBV angewendet, so gelten auch für die Kombinationstherapie die Informationen zu RBV.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind in der Fachinformation unter 4.4 aufgelistet. Eine detaillierte Auflistung der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von ZEPATIER® mit anderen Medikamenten, sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen. Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen sind detailliert in der Fachinformation aufgeführt.

Patienten müssen während der Behandlung mit ZEPATIER® auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden.

Patienten sind anzuweisen, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, falls Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Gelbsucht oder Stuhlverfärbung auftreten. Ein Absetzen von ZEPATIER® ist in Betracht zu ziehen, wenn die Alanin-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aminotransferase (ALT)-Spiegel nachweislich das 10-Fache der oberen Normgrenze überschreiten. ZEPATIER[®] ist abzusetzen, wenn eine ALT-Erhöhung mit Zeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder Erhöhungen von konjugiertem Bilirubin, alkalischer Phosphatase oder der International Normalised Ratio (INR) einhergeht.

Spezifische Notfall- und Überwachungsmaßnahmen sind in der Fachinformation beschrieben.