

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direct Acting Antiviral Agent (Direkt-wirkende antivirale Substanz)
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBR	Elbasvir
GZR	Grazoprevir
HCC	Hepatocellular Carinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis C-Virus
IC50	Half-maximal Inhibitory Concentration (Mittlere inhibitorische Konzentration)
IE	Internationale Einheit
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Boten-Ribonukleinsäure)
NS5A	Nonstructural protein 5A (Nichtstrukturprotein 5A)
NS5A-Baseline-RAS	Baseline NS5A Resistance Associated Substitution (NS5A-Resistenz-assoziierte Substitution)
pM	Pikomolar
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SVR	Sustained Virologic Response (Dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR12	SVR 12 Wochen nach Therapieende
TE	Treatment Experienced (Behandlungserfahren)
TN	Treatment Naive (Therapienaiv)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elbasvir/Grazoprevir
Handelsname:	ZEPATIER®
ATC-Code:	J05AP54
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11320392	EU/1/16/1119/001	50 mg Elbasvir/ 100 mg Grazoprevir	28 Tabletten
mg: Milligramm			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

ZEPATIER® kombiniert zwei direkt-wirkende antivirale Substanzen (Direct acting antiviral agent, DAA) mit verschiedenen Wirkmechanismen und sich nicht überlappenden Resistenzprofilen, um das Hepatitis C-Virus (HCV) an unterschiedlichen Punkten des viralen Lebenszyklus anzugreifen.

HCV-Replikationszyklus

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus von Elbasvir/Grazoprevir wird zunächst kurz der HCV-Replikationszyklus beschrieben.

Die Hepatitis C wird durch das zur Gruppe der RNA-Viren gehörende Hepatitis C-Virus verursacht, von dem mindesten sechs Genotypen bekannt sind. Die Erkennung der Leberzelle als Zielzelle und der Eintritt in die Zelle erfolgen mit hoher Wahrscheinlichkeit über einen oder mehrere Rezeptoren. Nach Adsorption an spezifische Rezeptoren, die sich in der Zellmembran befinden, dringt das Virus durch Endozytose in die Wirtszelle ein. Der Prozess der nachfolgenden Öffnung der Virushülle und Freisetzung der Virus-Nukleinsäure und viraler Enzyme wird als Uncoating bezeichnet. Bei der Synthese von Enzymen wird zwischen den sogenannten frühen Proteinen (z.B. Polymerase, Thymidinkinase, Ribonukleotid-Reduktase), sowie den Struktur-(Hüll-)Proteinen unterschieden. Letztere werden wegen ihrer langsameren Bildung auch als späte Proteine bezeichnet. Im Gegensatz zu DNA-Viren, bei denen die Transkription und Synthese neuer Nukleinsäure zur Virus-Replikation im Zellkern stattfindet, bilden RNA-Viren, zu denen die HC-Viren gehören, im Zytoplasma mRNA und genomische RNA mittels viraler Replikasen.

Wirkmechanismus von Elbasvir/Grazoprevir

Grazoprevir ist ein HCV-NS3/4A-Proteaseinhibitor. Die HCV-NS3/4A-Protease ist für die proteolytische Spaltung des HCV-verschlüsselten Polyproteins (in reife Formen der NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- und NS5B-Proteine) notwendig und essenziell für die Virusreplikation. In einem biochemischen Assay hemmt Grazoprevir die proteolytische Aktivität der rekombinanten NS3/4A-Protease-Enzyme der HCV-Genotypen 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 und 6 mit IC50-Werten zwischen 4 bis 690 Pikomolar (pM).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Elbasvir ist ein Inhibitor von HCV-NS5A, welches für die virale RNA-Replikation und den Zusammenbau des Virions essenziell ist. Der Elbasvir-Wirkmechanismus wurde auf Basis der antiviralen Aktivität in Zellkulturen charakterisiert (1).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	nein	22.10.2021	A
<p>Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Bei Jugendlichen und Kindern ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.</p> <p>Auszug aus Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <p>ZEPATIER wird bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet.</p> <p>Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elbasvir/Grazoprevir (gemeinsam als Fixdosis-Kombination EBR/GZR angewendet) oder Elbasvir + Grazoprevir (gleichzeitig als einzelne Arzneistoffe; EBR+GZR angewendet)</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

wurden in 8 klinischen Studien für Erwachsene und einer klinischen Studie für Kinder und Jugendliche bei etwa 2000 Patienten untersucht (siehe Tabelle 8).

Auszug aus Tabelle 8: Studien zu ZEPATIER

Studie	Population	Studienarme und -dauer (Zahl der behandelten Patienten)	Studiendetails
MK-5172A-079 (unverblindet)	Genotyp 1, 4 TN oder TE pädiatrische Patienten	EBR/GZR über 12 Wochen (N=22)	Nicht randomisierte, einarmige, offene Studie an nicht vorbehandelten oder vorbehandelten pädiatrischen Patienten, darunter 22 im Alter von 12 bis < 18 Jahren, mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 oder 4-Infektion ohne Zirrhose, die 12 Wochen lang EBR/GZR erhalten haben.

Kinder und Jugendliche:

Die Wirksamkeit von ZEPATIER wurde in einer offenen klinischen Studie an 22 Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht, die ZEPATIER 12 Wochen lang erhielten. Mit HCV Genotyp 1a infizierte Patienten mit einer oder mehreren NS5A-Resistenz-assoziierten-Substitutionen wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

In dieser Studie wurden nicht vorbehandelte oder vorbehandelte Studienteilnehmer im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Genotyp 1 oder 4 CHC ohne Zirrhose 12 Wochen lang mit ZEPATIER behandelt. Das Durchschnittsalter betrug 13,5 Jahre (Bereich: 12 bis 17); 50 % waren weiblich; 95 % waren mit weißer Hautfarbe; das Körpergewicht lag im Bereich von 28,1 kg bis 96,5 kg; 95,5 % hatten Genotyp 1 und 4,5 % hatten Genotyp 4; 63,6 % waren nicht vorbehandelt; 36,4 % waren vorbehandelt; 45,5 % hatten HCV-RNA-Ausgangswerte von mehr als 800.000 IE/ml. Die SVR12-Gesamtrate betrug 100 % (22/22). Die in dieser Studie beobachtete Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit waren vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

CHC: Chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis C-Virus; IE: internationale Einheit; kg: Kilogramm; ml: Milliliter; RNA: Ribonukleinsäure; SVR12: Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; TE: Behandlungserfahren; TN: Therapienaiv

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation ZEPATIER® (Stand: Oktober 2021).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: 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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur Hepatitis-C-Virus (HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.	22.07.2016
Der Wortlaut der Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1, auf die in der Fachinformation im Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von ZEPATIER® mit Stand Oktober 2021 zu entnehmen (1). CHC: Chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis C-Virus	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Fachinformation ZEPATIER® (Stand: Oktober 2021).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel wie administrative Angaben, Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zum Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht, wurden den internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Fachinformation von ZEPATIER® entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. Fachinformation ZEPATIER®: Stand Oktober 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.11.2021.