

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Chronische Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen und
Kindern ab 12 Jahren (Gewicht mind. 30 kg)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	26
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	51
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	52
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Meldungen neu diagnostizierter HCV-Infektionen an das Robert Koch-Institut für die Jahre 2015 bis 2020 bei Jugendlichen und Kindern zwischen 12 und < 18 Jahren	22
Tabelle 3-2: Anteil neu diagnostizierter weiblicher und männlicher Patienten mit HCV-Infektionen entsprechend den Meldungen an das Robert Koch-Institut für die Jahre 2015 bis 2020 bei Jugendlichen und Kindern zwischen 12 und < 18 Jahren.....	22
Tabelle 3-3: Geschätzte zukünftige Entwicklung der Zahl neu identifizierter HCV-Infektionen bei Jugendlichen und Kindern zwischen 12 und < 18 Jahren.....	24
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-5: Berechnung der Zielpopulation	25
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	46
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	48
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Verlauf der Bildung der Leberzirrhose und Progression ohne Therapie 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Ag	Antigen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSEP	Bile Salt Export Pump (Gallensalz-Exportpumpe)
CHC	Chronische Hepatitis C
CYP	Cytochrom P 450
DAA	Direct Acting Antiviral Agent (Direkt-wirkende antivirale Substanz)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBR/GZR	Elbasvir/Grazoprevir
ELPA	European Liver Patients Association
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease (Nierenerkrankung im Endstadium)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-BA-VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glykoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)

Abkürzung	Bedeutung
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IE	Internationale Einheit
IFN	Interferon
INR	International Normalised Ratio
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
mg	Milligramm
NS5A	Nonstructural protein 5A (Nichtstrukturprotein 5A)
OATP1B	Organisches Anionen-Transportpolypeptid 1B
OMV/PTV/r + DSV	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir
ONG	Obere Normgrenze
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
Peg-IFN	Pegyliertes Interferon alfa (Peginterferon alfa)
PSURs	Periodic Safety Update Reports
RAV	Resistenz-assoziierte Variante
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOF	Sofosbuvir
STI	Sexually Transmitted Infection (Sexuell übertragbare Infektion)
SVR	Sustained Virological Response (Dauerhaftes virologisches Ansprechen)
u. a.	Unter anderem
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das zu bewertende Arzneimittel ZEPATIER® (Elbasvir/Grazoprevir; EBR/GZR) ist laut Fachinformation in den folgenden Indikationen zugelassen:

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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Behandlung der Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg. EBR/GZR wird für pädiatrische Patienten mit CHC des Genotyps 1a, 1b oder 4 mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose (nur Child-Pugh A) ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg empfohlen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) sind interferonfreie Kombinationen direkt-wirkender antiviraler Substanzen (DAA) zur Behandlung der CHC und Zulassung für die entsprechende Altersgruppe, insbesondere Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF), Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) oder Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Festlegung der zVT richtet sich der G-BA nach den Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung (VerfO). Dabei sind bei der Bestimmung der zVT folgende vier Kriterien heranzuziehen:

Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Diese Anforderung erfüllen im betrachteten Anwendungsgebiet die interferonfreien DAA-Kombinationen LDV/SOF (Harvoni[®]), SOF/VEL (Epclusa[®]) und GLE/PIB (Maviret[®]) (1–3). Sie sind für die CHC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Genotypen 1 und 4) zugelassen. Weiterhin liegt für Ribavirin plus Pegyliertes Interferon alfa (RBV/Peg-IFN) eine Zulassung im betrachteten Anwendungsgebiet vor (4, 5).

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Eine nichtmedikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

- LDF/SOF wurde für therapie-naive Patienten mit CHC im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6, im Vergleich zu RBV/Peg-IFN und für vorbehandelte Patienten mit CHC im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6, im Vergleich zu Best-Supportive-Care jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt (6).
- GLE/PIB wurde für Patienten mit CHC im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6, im Vergleich zu LDV/SOF kein Zusatznutzen zuerkannt (7).
- SOF/VEL wurde für Patienten mit CHC im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6, im Vergleich zu LDV/SOF oder GLE/PIB kein Zusatznutzen zuerkannt (8).

Kriterium 4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Die interferonfreien DAA-Kombinationen LDV/SOF (Harvoni[®]), SOF/VEL (Epclusa[®]) und GLE/PIB (Maviret[®]) entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet (9, 10). RBV/Peg-IFN entspricht nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet und scheidet deshalb als zVT aus (9, 10).

Fazit

Einen Zusatznutzen erkannte der G-BA nur LDV/SOF zu. Dieser beruhte jedoch auf der damaligen Vergleichstherapie (RBV/Peg-IFN), die aktuell nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet entspricht, und deshalb in den Verfahren zu SOF/VEL und GLE/PIB nicht als zVT infrage kam.

Die DAA-Kombinationen LDV/SOF und GLE/PIB wurden vom G-BA bereits im SOF/VEL-Verfahren für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren für das hier betrachtete Anwendungsgebiet CHC (Genotyp 1, 4) als zVT festgelegt (11). SOF/VEL kann im

betrachteten Anwendungsgebiet als gleichwertig mit LDV/SOF und GLE/PIB angesehen werden. Diese Gleichwertigkeit bestätigte der G-BA mit seinem Beschluss vom 01. April 2021 zu SOF/VEL (8). Als zVT-Optionen werden deshalb im aktuellen Verfahren LDV/SOF, GLE/PIB und SOF/VEL abgeleitet.

Vorgehen im aktuellen Dossier

Im vorliegenden Dossier wird die Evidenz zu EBR/GZR anhand einer einarmigen, nicht kontrollierten Studie präsentiert. Ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von EBR/GZR mit der oben abgeleiteten zVT wurde nicht vorgenommen, da aufgrund der Behandlungsergebnisse mit EBR/GZR bei Erwachsenen auch bei Kindern sehr hohe Heilungsraten und sehr geringe Nebenwirkungsraten erwartet werden können (12). Dieses Vorgehen wurde im Laufe des Zulassungsverfahrens auch durch die zuständige Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) akzeptiert (13).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Abschnitt 3.1.2 wurden den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel entnommen und durch eine Recherche aktueller Leitlinien zur CHC gewonnen. Außerdem wurden die Veröffentlichungen auf der Internetseite des G-BA über die Nutzenbewertungen für die Arzneimittel LDV/SOF, SOF/VEL und GLE/PIB ausgewertet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2021. Fachinformation Epclusa®: Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
2. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2021. Fachinformation Harvoni®: Stand: August 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
3. AbbVie 2021. Fachinformation Maviret®: Stand Juni 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. Fachinformation Rebeto1®: Stand Juni 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.

5. Roche Pharma AG 2021. Fachinformation Pegasys®: Stand März 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): Vom 15. Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3224/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_nAWG_D-304_BAnz.pdf, abgerufen am: 26.04.2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre): Vom 17. Oktober 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3986/2019-10-17_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-441_BAnz.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre): Vom 1. April 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4769/2021-04-01_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_nAWG_D-575.pdf, abgerufen am: 26.04.2021.
9. European Association for the Study of the Liver 2020. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *Journal of Hepatology*; 73(5):1170–218.
10. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H et al. 2018. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) - Infektion“. *Z Gastroenterol*; 56(7):756–838.
11. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) Modul 3A: Stand: 21.09.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4053/2020-09-21_Modul3A_Sofosbuvir-Velpatasvir.pdf, abgerufen am: 26.04.2021.
12. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. Fachinformation ZEPATIER®: Stand Oktober 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.11.2021.
13. European Commission (EC) 2021. Durchführungsbeschluss der Kommission: Vom 22.10.2021 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2016)4920(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Zepatier - Elbasvir / Grazoprevir“. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1119.htm>, abgerufen am: 11.11.2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die CHC ist eine Infektionskrankheit, die durch das HCV verursacht wird. Das HCV ist ein weltweit verbreitetes, einsträngiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus, das sich durch eine hohe genetische Vielfalt auszeichnet. Es sind acht genetische Hauptvarianten bekannt, sogenannte Genotypen, von denen aber nur sechs klinisch relevant sind (1, 2).

Infektionswege

Es gibt drei signifikante HCV-Risikofaktoren: Personen mit Bluttransfusionen vor 1992, intravenöser Drogengebrauch und Personen mit Migrationshintergrund aus Hochprävalenzländern (3).

Die Übertragung des HCV erfolgt parenteral über **Blut und Blutprodukte** sowie durch Nadelstichverletzungen und sonstige Mikroblutübertragungen unter nicht sterilen Bedingungen (Drogenabusus [intravenös (i.v.) und nasal], Tätowierung, Piercings, Akupunktur). Hohe Antikörperprävalenzen finden sich bei Personen, die vor 1992 polytransfundiert wurden oder vor Ende der 1980er Jahre Plasmaderivate erhielten. Eine sexuelle oder perinatale Übertragung ist selten (< 5 %).

Erwartungsgemäß finden sich überdurchschnittlich hohe HCV-Infektionsraten bei Personen mit aktueller oder vergangener **Drogenabhängigkeit**. Die meisten Studien in dieser Population wurden seit den neunziger Jahren bis in die heutige Zeit durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten hohe Neuinfektionsraten und sehr hohe HCV-Prävalenzen von 50 bis 80 % bei den untersuchten Personen (4–7). Dies wird auch im Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) bestätigt (8, 9).

Die Infektionswege von mehr als 8.000 Patienten mit **Migrationshintergrund** wurden in einer Studie zum HCV-Status dokumentiert (10). Am häufigsten hatten sich Betroffene über intravenösen Drogengebrauch mit HCV infiziert (42 %), gefolgt von Bluttransfusionen (21 %), Tattoos/Piercings (8 %), medizinischen Eingriffen (3 %), Sexualkontakten (1 %) und Dialyse (0,4 %). Bei einem Viertel der Patienten war der Transmissionsweg unbekannt. Bei 679 Patienten konnte ein gesicherter Infektionsweg dokumentiert werden. Interessanterweise berichteten 68 % dieser Patienten, dass sie sich nach ihrer Immigration in Deutschland infiziert hatten, davon 60 % durch intravenösen Drogengebrauch und 15 % über Bluttransfusionen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche infizieren sich in erster Linie perinatal, seitdem parenterale Übertragungen z. B. durch Bluttransfusionen fast keine Rolle mehr spielen (11). Bei Jugendlichen gibt es darüber hinaus in Einzelfällen auch Übertragungen durch Sexualkontakte und intravenösen Drogengebrauch. Auch die Zuwanderung Minderjähriger aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz spielt bei der Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland eine Rolle.

Ist die Mutter HCV-RNA positiv, kommt es in bis zu 10 % der Fälle zu einer perinatalen Übertragung (11–13). Disponierende Faktoren sind hochgradige Virämie zur Zeit der Entbindung und eine Koinfektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Bei hoher Virusbelastung der Mutter (1 Million Partikel/ml) wurde über Übertragungsraten von bis zu 36 % berichtet (13).

Der natürliche Verlauf der HCV-Infektion

Die HCV-Infektion wird in zwei Phasen eingeteilt: die akute Infektionsphase (bis sechs Monate nach Infektion) und die chronische Phase (mehr als sechs Monate fortbestehende Infektion). Nach der Infektion entwickeln etwa 25 % der Infizierten eine **akute**, jedoch meist milde Hepatitis mit nur mäßig erhöhten Transaminasenwerten. Sichtbare äußere Zeichen, wie z. B. Gelbfärbung bleiben meist aus. Fulminante Verläufe der akuten Infektion sind eher selten. Typisch sind auch fluktuierende Transaminasenerhöhungen. Somit verläuft bei 75 % der Betroffenen die Infektion ohne auffällige klinische Symptomatik oder geht mit unspezifischen, z. B. grippeähnlichen Symptomen, einher. Bei 10 bis 50 % der Patienten mit HCV-Infektion wird das Virus innerhalb der akuten Phase auch ohne Therapie eliminiert, allerdings schwanken hier die Angaben der Literaturquellen zur Eliminationsrate deutlich (14–16).

Bei 50 bis 85 % der Betroffenen geht die Infektion in die **chronische Form** (CHC) über, die ebenfalls klinisch häufig uncharakteristisch und mild verläuft. Gekennzeichnet ist die CHC durch unspezifische Infektionssymptome wie Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden, Leistungsinsuffizienz, z.T. auch Juckreiz und Gelenkbeschwerden. Unglücklicherweise bleibt auch die CHC meist über einen längeren Zeitraum symptomarm und es besteht nur eine geringe Chance auf die Entdeckung der Erkrankung. Bei 2 bis 35 % der chronisch Infizierten erreicht der Krankheitsprozess nach 20 bis 25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose. Patienten mit HCV-induzierter Zirrhose haben ein hohes Risiko, ein Leberzellkarzinom (hepatozelluläres Karzinom, HCC) zu entwickeln (jährliche Rate 2 bis 4 %) (17). Zusätzlich beeinträchtigen nicht-leber-assoziierte Folgen der dauerhaften Infektion und der Leberfunktionseinschränkung, die sogenannten extrahepatischen Manifestationen, das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Betroffenen.

Eine Einschätzung der Inzidenz der chronischen HCV-Infektion gelingt nur näherungsweise, da die akute Phase der Infektion für die Betroffenen meist unbemerkt verläuft und in diesem Stadium nur selten diagnostiziert oder dokumentiert wird. Aufgrund des inapparenten Verlaufs der Frühphase der chronischen HCV-Infektion ist davon auszugehen, dass die wenigsten Betroffenen von ihrer Infektion wissen oder die Ursache ihrer Infektion kennen. Selbst das

Screening der Leber-assoziierten Laborwerte wie z. B. der Transaminasen kann diese Lücke nicht vollständig schließen. Es ist bekannt, dass etwa 40 % der Patienten mit HCV-Infektion keine pathologisch erhöhten Laborwerte zeigen. Das Vorhandensein einer der drei signifikanten HCV-Risikofaktoren (vergleiche Infektionswege: Bluttransfusionen vor 1992, intravenöser Drogengebrauch und Migrationshintergrund) oder erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte ermöglichte die Diagnose von 83 % der unerkannten HCV-RNA-positiven Fälle durch Screening von nur 26 % der Bevölkerung (3).

Kinder und Jugendliche

Eine akute HCV-Infektion wird bei Kindern und Jugendlichen nur selten diagnostiziert. In dieser Altersgruppe verläuft die Hepatitis C in der Regel unauffällig und ohne ausgeprägte Symptomatik (11).

Die chronische Hepatitis C

Eine chronische HCV-Infektion ist definitionsgemäß dann anzunehmen, wenn sich in einem Zeitraum von mehr als sechs Monaten nach vermuteter Erstinfektion HCV-RNA im Blut der Patienten nachweisen lässt. In diesem Fall ist eine Spontanheilung der Erkrankung sehr unwahrscheinlich.

Eine Besonderheit der HCV-Infektion ist somit ihre meist asymptomatische Erstmanifestation mit anschließender hoher Chronifizierungsrate. Als Folge einer unbehandelten CHC entwickeln Betroffene, neben der Leberzirrhose, innerhalb von 30 Jahren andere Komplikationen wie z. B. eine Dekompensation der Leber oder die Bildung eines HCC (16, 18). Der natürliche Verlauf der chronischen HCV-Infektion ist für einzelne Patienten sehr variabel. Eine individuelle Prognose für die Dauer bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose ist deshalb nur sehr eingeschränkt möglich.

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Personen mit chronischer HCV-Infektion jedoch ein signifikant erhöhtes leberbezogenes Mortalitätsrisiko mit einer standardisierten Mortalitätsratio von 16,8 (95 %-KI: [15,4; 18,3]) (19–21).

Kinder und Jugendliche

Der klinische Verlauf der CHC bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht grundsätzlich von dem Verlauf bei Erwachsenen. Allerdings sind histologisch nachweisbare entzündliche Aktivitäten und histopathologische Leberbefunde bei Kindern in der Regel weniger ausgeprägt als bei Erwachsenen (11).

Die Veränderungen der Serumtransaminasen sind bei Minderjährigen uncharakteristisch. Häufig sind sie im Normalbereich, manchmal zeigen sie aber auch einen ondulierenden Verlauf. Spontaneliminationen des HCV sind nach vertikaler Transmission möglich, kommen aber eher selten vor (6-20 % in den ersten 3-5 Lebensjahren) (11).

Leberzirrhose

Bis zu 35 % der Patienten mit chronischer HCV-Infektion erreichen nach 20 bis 25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose. Eine Metaanalyse von 111 Studien zur CHC ergab eine

Zirrhoseprävalenz von 16 % nach 20 Jahren und bestätigte den nicht-linearen Verlauf der Fibroseprogression: ältere Patienten scheinen schneller als jüngere eine Leberzirrhose zu entwickeln (22). Verglichen mit einem 20-Jährigen scheint sich ab dem 50. Lebensjahr die Fibroseprogression um den Faktor 2 bzw. ab dem 60. Lebensjahr um den Faktor 4 zu beschleunigen (23).

Neben dem Alter identifizierten Beobachtungsstudien weitere ungünstige Faktoren für eine rasche Zirrhoseentwicklung wie männliches Geschlecht (22), regelmäßiger Alkoholkonsum (> 20-50 g/Tag) (24, 25, 7), Verfettung der Leber (26), Insulinresistenz (27) und Koinfektionen mit HIV oder dem Hepatitis B-Virus (HBV) (28).

Die Progression der Zirrhose auf der Basis einer chronischen Lebererkrankung wie CHC wurde 2013 im Deutschen Ärzteblatt beschrieben (Abbildung 3-1) (29).

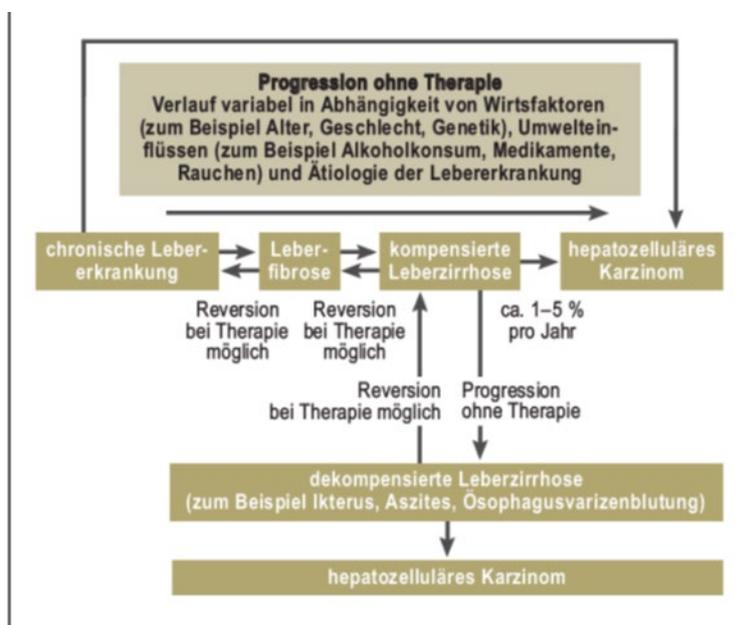


Abbildung 3-1: Verlauf der Bildung der Leberzirrhose und Progression ohne Therapie

Bei Kindern und Jugendlichen ist eine Leberzirrhose selten. Es wird geschätzt, dass maximal 10 % bis zum Erreichen des Erwachsenenalters eine Leberzirrhose entwickeln (11). Lediglich in Einzelfällen wurde über progrediente Verläufe berichtet, die unter Umständen eine Lebertransplantation erforderlich machten.

HCV-Syndrom

Weitere Folgen der unbehandelten CHC sind verschiedene extrahepatische Manifestationen, man spricht auch vom HCV-Syndrom. Dazu zählen Autoimmun- und lymphoproliferative Erkrankungen, z. B. gemischte Kryoglobulinämie, glomeruläre Nephritis und bestimmte Non-Hodgkin-Lymphome. Extrahepatische CHC-Manifestationen haben ein sehr unterschiedliches Erscheinungsbild, die Lebensqualitätsbeeinträchtigungen variieren und ihre

Ausformung reicht von leichten Symptomen (Purpura, Arthralgie) bis zu fulminanten lebensbedrohlichen Komplikationen (Aszites, glomeruläre Nephritis, systemische Vaskulitis) (30). In fortgeschrittenen Stadien mit Übergang zur Leberzirrhose treten typische klinische Befunde wie Ikterus, Spider naevi, Petechien sowie Splenomegalie und als Anzeichen für eine portale Hypertonie sogenannte Caput medusae auf.

Folgen der Leberzirrhose

Kommt es zur Dekompensation der Leberzirrhose mit Bildung von Aszites und Ödemen oder lebensbedrohlichen Komplikationen wie Ösophagus-Varizenblutungen, kann das Leben der Patienten meist nur noch durch eine Lebertransplantation gerettet werden. Die CHC ist aktuell einer der häufigsten Gründe für eine Lebertransplantation. Etwa 5 bis 7 % der lebertransplantierten Patienten versterben aufgrund der Spätfolgen der chronischen HCV-Infektion (31, 32).

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Die CHC stellt ein relevantes Risiko für die Entwicklung eines HCC dar (33). In der Regel entwickelt sich das Karzinom nach 20 oder mehr Jahren auf der Basis einer HCV-assoziierten Leberzirrhose. Wie bei der Zirrhoseentwicklung spielen auch hier Faktoren wie hoher Alkoholkonsum, Koinfektion mit HBV, männliches Geschlecht und höheres Lebensalter eine zusätzliche Rolle. Liegt eine HCV-assoziierte Leberzirrhose vor, ist bei 1 bis 4 % der Patienten mit der Entwicklung eines HCC zu rechnen (34, 35). Ohne Behandlung liegen die Überlebensraten unter 5 % in 2 Jahren. Bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ist eine chirurgische Resektion des Tumors häufig nicht mehr möglich. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, können diese Patienten nur durch eine kostenintensive Lebertransplantation gerettet werden.

Inzwischen sind eine Reihe modifizierbarer und nicht modifizierbarer Faktoren bekannt, die den Verlauf der chronischen HCV-Infektion und ihre Folgeerscheinungen beeinflussen. Zu den modifizierbaren Faktoren gehören Alkohol, Rauchen, Prävention von Koinfektionen (HBV und HIV), das metabolische Syndrom mit Fettleberhepatitis (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung bzw. nicht-alkoholische Steatohepatitis) und Immunsuppression, die mit einer häufigeren und rascheren Fibroseprogression assoziiert sind. Nicht modifizierbar sind ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Infektion, männliches Geschlecht, genetische Polymorphismen und die Infektion mit dem HCV-Genotyp 3.

Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bedeutung der Therapie der chronischen Hepatitis C

Die CHC verläuft häufig während der ersten 10 bis 20 Jahre asymptomatisch oder mit milder, unspezifischer Symptomatik. Bei bis zu 40 % der Patienten liegen die Leberwerte (Aspartat-Aminotransferase (AST), ALT) dauerhaft im Normbereich. Dies erklärt die hohe Dunkelziffer nicht diagnostizierter HCV-Infektionen, die in Deutschland auf ca. 75 % geschätzt wird (36). Häufig wird die Erkrankung deshalb erst in den fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und in der Folge hiervon zu spät oder gar nicht therapiert. Eine späte Diagnose ist besonders bei frühem Krankheitsbeginn im Kinder- und Jugendalter problematisch.

Auch bei Kindern und Jugendlichen muss aufgrund häufiger asymptomatischer/symptomarmer Verläufe der akuten Hepatitis C von einer hohen Chronifizierungsrate der Hepatitis C ausgegangen werden (11). Lediglich bis zu einem Alter von 3 Jahren besteht bei einer perinatalen Infektion eine begründete Aussicht auf eine spontane HCV-Elimination.

Das dauerhafte virologische Ansprechen ist gleichzusetzen mit dauerhafter Heilung

Das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (sustained virologic response, SVR) wird als dauerhafter/belastbarer Therapieendpunkt für die Heilung der HCV-Infektionen akzeptiert (37). Fälle von nachweisbarer HCV-RNA im Serum nach Erreichen der SVR wurden berichtet und mit weniger als < 5 % angegeben (38–40). Jedoch wurde und wird in den meisten Studien nicht zwischen einer de novo Reinfektion und erneutem Auftreten der HCV-RNA nach Erreichen der SVR oder dem Relaps unterschieden.

Ziel der Therapie der CHC-Infektion ist die dauerhafte Eliminierung des HCV, die als Heilung der Erkrankung angesehen werden kann. In einer Vielzahl von Publikationen wurde gezeigt, dass sich die Eliminierung des HCV direkt auf die Mortalität und Morbidität auswirkt (41–43, 39, 44–50). So wurden neben der Verringerung der Mortalität und des Risikos für die Entwicklung eines HCC auch die Reduktion der Inzidenz von Lebertransplantationen berichtet. Darüber hinaus wird durch die Eliminierung des Virus eine Übertragung auf andere Personen und eine weitere Verbreitung des Virus verhindert.

Selbst in fortgeschrittenen Stadien mit bereits über einen längeren Zeitraum bestehender Leberzirrhose kann die erfolgreiche antivirale Therapie den Verlauf der Erkrankung noch entscheidend beeinflussen, z. B. durch die signifikante Abnahme der Inzidenz lebensbedrohlicher Komplikationen der Leberzirrhose wie der Dekompensation mit Aszites, Ösophagus-Varizenblutungen oder HCC-Bildung (51, 14).

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen orientiert sich an den Empfehlungen für Erwachsene. Die Höhe der Transaminasen spielt auch in dieser Altersgruppe für die Therapieindikation keine Rolle. Wie bei Erwachsenen ist das Therapieziel die Viruselimination in Form einer SVR und damit die Heilung der CHC (11). Eine möglichst frühzeitige Diagnose und Behandlung der CHC, insbesondere bei jungen Patienten wie der hier betrachteten Altersgruppe der 12 bis < 18-Jährigen, ist sehr wichtig, um Komplikationen wie Leberzirrhose und HCC zu verhindern. Eine Genotypisierung des auslösenden HCV-Typs ermöglicht eine zielgenaue und besonders effektive Behandlung.

Zusammenfassend ergibt sich die Notwendigkeit einer Intensivierung und Verbesserung sowohl der Screening-Maßnahmen als auch der Therapie der CHC. Das gilt im Speziellen für die hier betrachtete Altersgruppe der 12 bis < 18-Jährigen, um frühzeitig der HCV-assoziierten Morbidität und Mortalität sowie den damit verbundenen Folgekosten wirkungsvoll entgegenzuwirken.

Therapeutischer Bedarf

Seit der Zulassung der Interferon (IFN)-Monotherapie zur Behandlung der CHC im Jahr 1991 haben sich die Chancen für Patienten, eine SVR und damit eine Heilung zu erreichen, kontinuierlich verbessert (52–60). Ziel der Entwicklung neuer antiviraler Therapien war deshalb in den vergangenen Jahren eine signifikante Steigerung der Heilungsraten bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten bei gleichzeitiger Reduktion der Non-Responder- und Rezidivraten. Insbesondere für therapieerfahrene Non-Responder oder RBV/Peg-IFN-Rezidiv-Patienten gab es lange keine therapeutischen Alternativen. Im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung konnte bisher lediglich eine Lebertransplantation angeboten werden, die jedoch viele Patienten wegen des eklatanten Spenderorganmangels häufig nicht mehr erlebten.

Den 12 bis < 18-jährigen 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. Die Therapie mit LDV/SOF muss bei Patienten mit kompensierter Zirrhose um den Einsatz von RBV ergänzt werden. Mit der **Fixdosiskombination aus EBR/GZR** wurde jetzt eine vierte Option für diese Patientengruppe zugelassen, die für Infektionen mit HCV-Genotypen 1 oder 4 eingesetzt werden kann und auch für Patienten mit kompensierter Zirrhose ohne den Zusatz von RBV auskommt (61).

Die **Fixdosiskombination aus EBR/GZR** ist ein interferonfreies Therapieregime, das bei den meisten Patienten ohne RBV auskommt. EBR/GZR wurde in einem umfangreichen Phase-II- und Phase-III-Studien-Programm untersucht und bietet für die zugelassenen Patientenpopulationen mit den HCV-Genotypen 1a, 1b oder 4 ein überzeugendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Nebenwirkungsraten in den klinischen Studien bei Erwachsenen lagen oft auf dem Niveau von Placebo. Auch von Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC wurde EBR/GZR in der Regel gut vertragen (siehe Modul 4).

EBR/GZR wird einmal täglich unabhängig von der Nahrung eingenommen. In der Regel wird EBR/GZR für 12 Wochen angewendet. Dies umfasst Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1a, Genotyp 1b und Genotyp 4.

In allen untersuchten Patientengruppen, für die EBR/GZR zugelassen ist, werden Heilungsraten von mehr als 95 % erreicht. In der Zulassungsstudie wurde für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg eine Heilungsrate von 100 % beobachtet (siehe Modul 4). Das noch vor einiger Zeit notwendige, engmaschige Monitorieren der Patienten bei einer IFN-, RBV- und Proteaseinhibitor-basierten Therapie entfällt weitgehend, da kaum noch assoziierte Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen auftreten. Lediglich Labortestungen wie ALT/AST müssen weiterhin durchgeführt werden.

Die aktuelle EASL-Leitlinie empfiehlt EBR/GZR insbesondere für CHC-Patienten mit dem Genotyp 1b (62). Mit EBR/GZR steht für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 1a, 1b und 4 jetzt eine weitere effektive, gut verträgliche Therapieoption mit hoher Heilungsrate zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Definition der HCV-Infektion

Bei der HCV-Erkrankung handelt es sich um eine meldepflichtige Infektionskrankheit, für die in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) namentliche Labor- und Arztmeldepflichten bestehen. Ärzte müssen den Verdacht, die Diagnose und den Tod durch akute Virushepatitis (gem. § 6 IfSG) melden. Laborleitungen müssen den direkten oder indirekten Nachweis des HCV (gem. § 7 IfSG) melden. Diese Meldungen erfolgen an das zuständige Gesundheitsamt und werden von diesem über die jeweilige Landesbehörde pseudonymisiert an das RKI übermittelt (63). Als HCV-Infektion werden dabei vom RKI gemäß Falldefinition unabhängig vom klinischen Bild folgende Meldungen gewertet:

- Klinisch-labordiagnostisch bestätigte Fälle (Kategorie C)
- Labordiagnostisch bestätigte Fälle mit bekanntem, aber nicht der Falldefinition entsprechendem klinischen Bild, inklusive asymptomatische Fälle (Kategorie D)
- Labordiagnostisch bestätigte Fälle bei unbekanntem klinischen Bild (Kategorie E)

Diese Falldefinition ist eine Konsequenz aus den erheblichen Änderungen von Epidemiologie und klinischem Management der HCV-Infektion seit der Markteinführung von DAA im Jahr 2014. Seit dem Jahr 2015 ist ein direkter Erregernachweis, entweder durch HCV-Ribonukleinsäure (HCV-RNA, z. B. durch PCR) oder von HCV core Antigenen (z. B. durch Immunoassay) für die Labordiagnose einer HCV-Infektion gefordert. Ein indirekter Erregernachweis z.B. durch Antikörper reicht nicht mehr aus.

Prävalenz der CHC

Die gesetzliche Meldepflicht führt zwar zu einer genauen Erfassung der Zahl der neudiagnostizierten HCV-Infektionen, ermöglicht aber wegen der häufig asymptomatischen Verläufe der CHC keine oder nur sehr vage Schätzungen der Prävalenz. Weiterhin lässt sich aus den Fallzahlen des RKI nicht ableiten, ob es sich um eine akute oder eine chronische HCV-Infektion handelt, da die akute HCV-Infektion bei den meisten Patienten wenig, manchmal auch gar keine Symptome verursacht und deshalb häufig unbemerkt bleibt. Bei der Diagnose einer HCV-Infektion kann deshalb die akute Phase der Infektion schon lange zurück liegen.

Aus diesen Gründen lässt sich die Prävalenz der CHC in der deutschen Bevölkerung nur relativ grob schätzen. Im weltweiten Vergleich gilt Deutschland als Niedrig-Prävalenzland für HCV-Infektionen. Die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1), die in den Jahren 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, ermittelte eine Prävalenz von HCV-Antikörpern von 0,3 % und eine HCV-Antigen-Prävalenz von 0,2 % (64). Diese Daten sind jedoch bereits mehr als 10 Jahre alt und können – insbesondere wegen der zwischenzeitlichen Einführung der DAA und des dadurch möglichen SVR bei mehr als 95 % der Patienten, was einer Heilung gleichzusetzen ist, als überholt angesehen werden. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der bekannten HCV-Patienten in den zurückliegenden fast sieben Jahren, während denen DAA zur Verfügung standen, einer Behandlung zugeführt und geheilt wurde. Das trifft auch auf Patienten mit besonderen Risiken wie z. B. Vorbehandelte sowie Patienten mit Leberzirrhose oder Koinfektionen zu. Bei allen diesen Patienten ist mit den verfügbaren DAA unabhängig vom Genotyp häufig eine dauerhafte Virusunterdrückung möglich (65).

Es kann davon ausgegangen werden, dass es in Deutschland praktisch keine Patienten gibt, die zwar mit CHC diagnostiziert, jedoch nicht behandelt sind. Die rückläufigen Behandlungszahlen aus den Statistiken des RKI unterstreichen diese Schlussfolgerung (17). Die monatlichen Behandlungszahlen GKV-Versicherter erreichten im März 2015 mit fast 7.000 einen Spitzenwert, pendelten sich aber 2019 bei unter 2.000 ein und betrugen gegen Ende 2019 lediglich 1.500. Da davon auszugehen ist, dass die Mehrzahl dieser bekannten Patienten durch eine DAA geheilt werden konnte, ist von einer stark rückläufigen Prävalenz auszugehen. Das

sollte auch auf die hier betrachtete Population der pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zutreffen.

Ein weiterer Faktor, der die Prävalenz beeinflusst, ist die Dunkelziffer bisher nicht diagnostizierter Patienten. Diese kann bei einer häufig asymptomatischen oder wenig symptomatischen Erkrankung wie der CHC durchaus erheblich sein. Allerdings spielen solche Patienten für die hier zu ermittelnden Fallzahlen keine Rolle, da jemand dessen Erkrankung noch nicht diagnostiziert wurde, auch nicht wegen dieser Erkrankung behandelt werden kann. Ein weiterer Faktor, der sich auf die Prävalenz der CHC auswirken kann, ist die Zuwanderung aus Ländern mit höherer HCV-Prävalenz. Für diese Unsicherheit gilt jedoch Vergleichbares, wie für bisher nicht diagnostizierte Patienten: ohne eine entsprechende Diagnose ist auch keine Behandlung denkbar.

Mit der „Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI) BIS 2030“ strebt das Bundesministerium für Gesundheit ein nachhaltige Eindämmung dieser Infektionskrankheiten an (66). Dazu gehört zum Beispiel ein flächendeckendes Screening von Populationen mit erhöhter HCV-Prävalenz wie z. B. Menschen mit Migrationshintergrund oder i. v.-Drogenkonsumenten, um infizierte Personen zu identifizieren und eine Behandlung mit DAA zu ermöglichen (17). Ob derartige Bestrebungen künftig tatsächlich zu einer Zunahme der zu behandelnden CHC-Patienten führen, lässt sich aktuell jedoch nur schwer vorhersagen. Allerdings werden alle auf diese Weise neu identifizierten HCV-Infektionen an das RKI gemeldet und sind deshalb in den Statistiken neu diagnostizierter HCV-Infektionen enthalten.

Diese Ausführungen zeigen, dass für die Ermittlung behandlungsbedürftiger Patienten aus der betrachteten Population der 12 bis < 18-jährigen Jugendlichen die Prävalenz vernachlässigt werden kann, insbesondere, wenn es sich um eine sogenannte Dunkelziffer handelt. Die folgenden Berechnungen der Populationsgröße beruhen deshalb ausschließlich auf der Zahl neu diagnostizierter Fälle (Inzidenz).

Inzidenz der HCV-Infektion

Da es sich bei der HCV-Infektion um eine meldepflichtige Infektionskrankheit handelt, kann angenommen werden, dass die offiziellen Statistiken des RKI alle in Deutschland neu diagnostizierten Fälle vollständig erfassen. Diese Zahlen sind öffentlich zugänglich und können im Rahmen von Datenbankabfragen bis hinunter nach Altersklassen, Geschlecht und Jahr aufgeteilt ausgewertet werden.

Im Rahmen der Erstellung dieses Dossiers wurde eine Abfrage für die Population der Jugendlichen und Kinder zwischen 12 und < 18 Jahren für die Jahre 2015 bis 2020 durchgeführt (Tabelle 3-1) (67). Diese Abfrage ergab eine gleichbleibende Tendenz für die Jahre 2015 bis 2018 (21-26 Fälle pro Jahr) und danach eine Abnahme auf 15 Fälle im Jahr 2019 und nur noch 8 Fälle im Jahr 2020. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Fallzahl für das Jahr 2020 aufgrund von Nachmeldungen nach oben korrigiert werden wird. Auffällig ist auch, dass für alle betrachteten Jahre die Anzahl der gemeldeten Fälle bei 17-Jährigen höher als in anderen Jahrgängen ist.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz von HCV-Infektionen in der betrachteten Altersgruppe lassen sich aus der Meldestatistik des RKI nicht entnehmen. Die Meldungen der Jahre 2015 bis 2020 zeigen insgesamt eine annähernd gleichmäßige Verteilung neu diagnostizierter HCV-Infektionen auf weibliche und männliche Jugendliche (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-1: Meldungen neu diagnostizierter HCV-Infektionen an das Robert Koch-Institut für die Jahre 2015 bis 2020 bei Jugendlichen und Kindern zwischen 12 und < 18 Jahren

Alter	Meldejahr						
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Gesamt
12 Jahre	1	1	1	1	-	1	5
13 Jahre	3	-	3	2	1	1	10
14 Jahre	5	4	5	3	-	1	18
15 Jahre	1	6	1	2	3	-	13
16 Jahre	5	3	3	4	5	1	21
17 Jahre	10	7	12	10	6	4	49
Summe 12 bis < 18-Jährige	25	21	25	22	15	8	116
Quelle: (67)							

Tabelle 3-2: Anteil neu diagnostizierter weiblicher und männlicher Patienten mit HCV-Infektionen entsprechend den Meldungen an das Robert Koch-Institut für die Jahre 2015 bis 2020 bei Jugendlichen und Kindern zwischen 12 und < 18 Jahren

Geschlecht	Meldejahr						
	2015	2016	2017 ^a	2018	2019	2020	Gesamt ^a
männlich	17	9	10	12	9	3	60
weiblich	8	12	14	10	6	5	55
a: Für einen Patienten liegt keine Geschlechtsangabe vor							
Quelle: (67)							

Anteile der Genotypen 1 und 4 in der Zielpopulation

Hinweise zur Verteilung der HCV-Genotypen bei Kindern und Jugendlichen finden sich in der S3-Leitlinie (11). Eine Analyse von 318 Kindern und Jugendlichen mit HCV-Infektion, die in aktuellen multizentrischen Studien behandelt wurden, zeigte, dass in dieser Altersgruppe der Genotyp 1 mit 73,6 % deutlich überwiegt. Es folgen Genotyp 3 mit 14,7 %, Genotyp 2 mit 8,6 % und Genotyp 4 mit 3,1 %. Insgesamt fallen also 76,7 % der HCV-Patienten der hier betrachteten Altersgruppe in das Indikationsgebiet von EBR/GZR (Genotypen 1 und 4).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Während der folgenden 5 Jahre sind sowohl Entwicklungen, die zu einem Rückgang der Zahl neu identifizierter HCV-Infektionen führen können als auch Tendenzen, die eine Steigerung der Inzidenz bedingen könnten, zu erwarten.

Ein Rückgang von Inzidenz und Prävalenz ist insbesondere aufgrund der immer besseren Behandlungsmöglichkeiten der HCV-Infektion durch DAA zu erwarten. Neu identifizierte Patienten werden heutzutage zeitnah mit großen Erfolgchancen behandelt. Dadurch werden diese Patienten nicht nur von ihrer CHC geheilt, sondern sind nach Erreichen einer SVR auch nicht infektiös und können deshalb die Erkrankung nicht mehr weitergeben. Die Folge ist ein Rückgang der Prävalenz und des allgemeinen Infektionsrisikos. Prophylaktische Maßnahmen wie z.B. das Testen von Blut- und Plasmaspenden auf HCV tragen zusätzlich zur Reduktion des Infektionsrisikos bei.

Ein möglicher entgegengerichteter Effekt könnte durch eine Ausweitung der Zahl der Tests auf HCV-Infektionen induziert werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen HCV-Antikörpertests bei allen Personen mit Risikofaktoren für eine HCV-Übertragung. Um das HCV-Eliminationsziel der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und der Bundesregierung zu erreichen, werden vor allem angesichts einer vermuteten hohen weltweiten Dunkelziffer systematische Screeningverfahren empfohlen. Solche Maßnahmen könnten kurzfristig zu einer Zunahme neu identifizierter HCV-Infektionen führen, werden langfristig aber sicherlich eine weitere Abnahme zur Folge haben. Eine derartige Abnahme geht bereits jetzt aus den Statistiken des RKI zur Anzahl der durchgeführten DAA-Behandlungen in der CHC hervor. Diese Statistiken zeigen ein Maximum nach der Markteinführung von DAA in Deutschland im Jahr 2015 und danach eine abnehmende Entwicklung der Zahl der Behandlungen bis zum Jahr 2019, dem Jahr der letzten vorliegenden Erfassung.

Der Rückgang der HCV-Behandlungen wird durch die anhaltende Zuwanderung von Personen aus Ländern mit einer hohen HCV-Prävalenz nicht verhindert, sondern wahrscheinlich nur gebremst.

Wegen der gegenläufigen Tendenzen sind genaue Prognosen der zukünftigen Entwicklung der Zahl neu identifizierter HCV-Infektionen in der betrachteten Altersgruppe schwierig. Vor dem Hintergrund der absolut niedrigen Zahlen wird von einer gleichbleibenden Entwicklung im Laufe der nächsten 5 Jahre ausgegangen.

Tabelle 3-3: Geschätzte zukünftige Entwicklung der Zahl neu identifizierter HCV-Infektionen bei Jugendlichen und Kindern zwischen 12 und < 18 Jahren

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Alle Genotypen	8 ^a	19 ^b					
Genotypen 1 und 4 (76,7 %)	6	15	15	15	15	15	15

a: Gemeldete Zahlen gemäß RKI-Statistik
b: Schätzung basierend auf dem Mittelwert der RKI-Meldungen für die Jahre 2015-2020
RKI: Robert Koch-Institut

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
EBR/GZR	15 (12-19)	13 (10-17)

EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tabelle 3-5: Berechnung der Zielpopulation

CHC bei Jugendlichen und Kindern zwischen 12 und < 18 Jahren	Anzahl der Fälle (Spanne)
Gesamtzahl der Fälle von 2015 bis 2020	116
Durchschnittliche jährliche Inzidenz (1/6)	19,3 (15-25)
Genotypen 1 und 4 (Anteil: 76,7 %)	14,8 (11,5-19,2)
GKV-Patienten (Anteil: 88,25 %)	13,1 (10,2-16,9)
CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (11, 67–70)	

Die Berechnung basiert auf der mittleren Inzidenz neu gemeldeter HCV-Infektionen in der Altersgruppe zwischen 12 und < 18 Jahren während der Jahre 2015 bis 2020. In diesem Zeitraum wurden pro Jahr durchschnittlich 19 neue Fälle an das RKI gemeldet (Tabelle 3-1). Davon entfallen etwa 76,7 % auf die von der EBR/GZR-Zulassung umfassten HCV-Genotypen 1 und 4 (11, 61). Das entspricht etwa 15 neuen gemeldeten Infektionen mit den relevanten Genotypen pro Jahr. Die Spanne wurde entsprechend dem Höchst- und dem Minimalwert der Jahre 2015 bis 2019 geschätzt. Das Jahr 2020 wird als Ausreißer betrachtet und deshalb bei der Berechnung der Spanne nicht weiter berücksichtigt. Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Fallzahl der Jahres 2020 aufgrund von Nachmeldungen noch nach oben korrigiert werden wird, so dass die für das letzte Jahr vorliegenden Zahlen als „vorläufig“ einzustufen sind.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird durch Multiplikation der Fallzahlen mit dem Faktor 0,8825 ermittelt. Dieser Faktor wurde anhand des Quotienten aus der Zahl der GKV-Mitglieder in Deutschland am 1. Juli 2020 (73.357.859 (69)) und dem deutschen Bevölkerungsstand vom 30. Juni 2020 (83.122.889 (68)) ermittelt. Die berechnete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt 13 (Spanne: 10-17).

Für die Berechnung der Zielpopulation wird ausschließlich die Inzidenz zugrunde gelegt. Dies erfolgt unter der Annahme, dass jede gemeldete HCV-Infektion in der betrachteten Altersgruppe die Einleitung einer antiviralen Therapie zur Folge hat, die in der Regel mit der Heilung der Erkrankung abgeschlossen wird.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
EBR/GZR	CHC bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre)	Zusatznutzen nicht belegt	13 (10-17)
CHC: Chronische Hepatitis C; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Zielpopulation wird im Abschnitt 3.2.4 beschrieben und ist in Tabelle 3-5 detailliert dargestellt. Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens und zur Aussagekraft der Nachweise finden sich in Modul 4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für den Abschnitt 3.2 erfolgte eine orientierende Literaturrecherche zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf. Der ausgewählten Literatur wurden die entsprechenden Angaben entnommen. Folgende Leitlinien wurden berücksichtigt: DGVS- und EASL-Leitlinien (11, 62). Außerdem wurden die G-BA-Beschlüsse zu anderen HCV-Medikamenten in der frühen Nutzenbewertung analysiert. Ferner erfolgten spezielle Abfragen der Datenbank des RKI zu der Häufigkeit gemeldeter HCV-Infektionen in der betrachteten Altersgruppe. Die Anzahl der GKV-Versicherten wurde der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen, die Bevölkerungszahl für Deutschland entstammt den Angaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Hoofnagle JH 2002. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*; 36(5 Suppl 1):S21-S29.
2. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL 2015. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *Journal of Clinical Microbiology*; 53(3):967–72.
3. Wolfram I, Petroff D, Batz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H et al. 2015. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *Journal of Hepatology*; 62(6):1256–64.
4. Alter MJ 2002. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*; 36(5 Suppl 1):93-98.
5. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S et al. 2008. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol*; 46:34–44.
6. Robert Koch-Institut 2015. HIV, Hepatitis B und C bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland – Ergebnisse der DRUCK-Studie des RKI. *Epidemiologisches Bulletin*; 22:191–200.
7. Singal AK, Anand BS 2007. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 41(8):761–72.
8. Robert Koch-Institut 2015. Virushepatitis C im Jahr 2014. *Epidemiologisches Bulletin*; 30:289–302.
9. Robert Koch-Institut 2016. Hepatitis C im Jahr 2015. *Epidemiologisches Bulletin*; 29:289–302.

10. Heidrich B, Cetindere A, Beyaz M, Stahmeyer JT, Basaran MM, Braynis B et al. 2014. High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting. *European journal of gastroenterology & hepatology*; 26(10):1090–7.
11. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H et al. 2018. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) - Infektion“. *Z Gastroenterol*; 56(7):756–838.
12. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ 2014. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 59(6):765–73.
13. El-Guindi MA 2016. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*; 19(2):83–95.
14. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault M-P, Giully N, Castelnau C et al. 2010. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*; 52(5):652–7.
15. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ 2008. Acute hepatitis C. *The Lancet*; 372(9635):321–32.
16. Seeff LB 2002. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*; 36(5 Suppl 1):35–46.
17. Robert Koch-Institut 2020. Epidemiologisches Bulletin: Virushepatitis B und D sowie Virushepatitis C im Jahr 2019. *Epidemiologisches Bulletin*; 30/31:18–31.
18. Westbrook RH, Dusheiko G 2014. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*; 61(1 Suppl):S58-S68.
19. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ 2006. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *The Lancet*; 368(9539):938–45.
20. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P et al. 2008. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *Journal of Hepatology*; 48(2):200–7.
21. Neal KR, Ramsay S, Thomson BJ, Irving WL 2007. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut*; 56(8):1098–104.
22. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD 2008. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*; 48(2):418–31.
23. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC 2004. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut*; 53(3):451–5.

24. Fleig WE, Krummener P, Lesske J 2004. Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C. *Z Gastroenterol*; 42(8):707–13.
25. Pearlman BL 2006. Hepatitis C virus infection in African Americans. *Clinical infectious diseases*; 42(1):82–91.
26. Cross TJS, Quaglia A, Hughes S, Joshi D, Harrison PM 2009. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*; 16(7):492–9.
27. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R et al. 2005. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*; 42(1):41–6.
28. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C 2010. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 8(11):924-933.
29. Wiegand J, Berg T 2013. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt international*; 110(6):85–91.
30. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D 2016. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*; 3(1):3–14.
31. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT et al. 1996. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *The New England journal of medicine*; 334(13):815–20.
32. Terrault NA 2000. Hepatitis C virus and liver transplantation. *Seminars in gastrointestinal disease*; 11(2):96–114.
33. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D et al. 1998. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*; 28(6):1687–95.
34. El-Serag HB 2002. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology*; 36(5 Suppl 1):S74-S83.
35. Lauer GM, Walker BD 2001. Hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*; 345(1):41–52.
36. Colvin HM, Mitchell AE. *Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C*. Washington (DC): National Academies Press 2010.
37. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E 2003. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut*; 52(12):1784–7.
38. Lu Y, Andonov A, Wong DKH 2014. Hepatitis C virus late relapse after sustained virologic response from interferon and ribavirin treatment as confirmed by RNA sequencing. *Journal of Clinical Microbiology*; 52(1):367–9.

39. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D et al. 2008. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*; 135(3):821–9.
40. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C et al. 2006. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*; 23(4):507–11.
41. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA 2011. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 9(6):509-516.
42. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C et al. 2009. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*; 50(2):407–13.
43. Brok J, Gluud L-L, Gluud C 2010. Meta-analysis: ribavirin plus interferon vs. interferon monotherapy for chronic hepatitis C - an updated Cochrane review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*; 32(7):840–50.
44. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A et al. 2008. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *Journal of Hepatology*; 49(2):175–83.
45. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM 2009. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*; 49(3):729–38.
46. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N et al. 2007. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *Journal of Hepatology*; 46(2):206–12.
47. Lawson A, Hagan S, Rye K, Taguri N, Ratib S, Zaitoun AM et al. 2007. The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis. *Journal of Hepatology*; 47(1):37–45.
48. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshoj LH, Riisom K et al. 2010. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *Journal of Hepatology*; 53(1):36–42.
49. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, Luca M de, Di Costanzo GG et al. 2007. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *Journal of Hepatology*; 46(3):459–65.
50. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS 2010. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 8(3):280-8, 288.e1.
51. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A et al. 2010. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-

- Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology*; 51(6):2069–76.
52. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP et al. 1989. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *The New England journal of medicine*; 321(22):1501–6.
 53. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL et al. 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*; 347(13):975–82.
 54. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC et al. 2001. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*; 34(2):395–403.
 55. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. 2001. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*; 358(9286):958–65.
 56. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. 1998. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *The New England journal of medicine*; 339(21):1485–92.
 57. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux D, Fried MW, Marcellin P et al. 2004. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology*; 99(7):1298–305.
 58. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C et al. 1995. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group. *The New England journal of medicine*; 332(22):1457–62.
 59. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. 1998. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *The Lancet*; 352(9138):1426–32.
 60. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E et al. 2000. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *The New England journal of medicine*; 343(23):1666–72.
 61. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. Fachinformation ZEPATIER®: Stand Oktober 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.11.2021.
 62. European Association for the Study of the Liver 2020. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *Journal of Hepatology*; 73(5):1170–218.

63. Robert Koch-Institut 2019. Hepatitis-C-Melddaten nach IfSG, 2016 – 2018: Auswirkungen der Änderungen von Falldefinition und Meldepflicht. Epidemiologisches Bulletin; 30:275–85.
64. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. 2013. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 56(5-6):707–15.
65. Zeuzem S, Mizokami M, Pianko S, Mangia A, Han K-H, Martin R et al. 2017. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. Journal of Hepatology; 66(5):910–8.
66. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2016. BIS 2030 - Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen: Beschluss des Bundeskabinetts vom 6. April 2016. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategie_BIS_2030_HIV_HEP_STI.pdf, abgerufen am: 23.05.2021.
67. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. SurvStat@RKI 2.0: Abfragedatum: 21.05.2021. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>, abgerufen am: 21.05.2021.
68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2021. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht: Zugriff am 15.04.2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlechtsangehoerigkeit-2020.html>, abgerufen am: 15.04.2021.
69. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2021. GKV-Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de>, abgerufen am: 19.05.2021.
70. MSD Sharp & Dohme GmbH. Berechnung der GKV-Zielpopulation für Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER®) [Data on file] 2021 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
EBR/GZR	Jugendliche und Kinder ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
Zweckmäßige Vergleichstherapien^a				
LDV/SOF	Therapienaive pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 ohne Zirrhose	LDV/SOF: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 8 Wochen	56
LDV/SOF ± RBV	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit oder ohne kompensierte Zirrhose	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
LDV/SOF	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 24 Wochen	168
GLE/PIB	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 ohne oder therapienaiv mit Zirrhose	GLE/PIB: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 8 Wochen	56
GLE/PIB	Therapieerfahrene ^b pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit Zirrhose	GLE/PIB: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
SOF/VEL	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion unabhängig vom Genotyp	SOF/VEL: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
<p>a: Die Darstellung der zVT beschränkt sich auf die Therapieoptionen und Dossierungen für die in diesem Dossier relevante Patientenpopulation: Kinder und Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer HCV-Infektion mit Genotyp 1 oder 4 und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg</p> <p>b: Nach Versagen einer Behandlung mit PEG-IFN + RBV ± SOF oder mit SOF + RBV</p> <p>EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; kg: Kilogramm; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir; SOF: Sofosbuvir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Darstellung im gesamten Abschnitt 3.3 beschränkt sich auf die in diesem Dossier relevante Patientenpopulation: Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC des Genotyps 1 oder 4. Damit werden die Therapieoptionen, die einzig für Kinder unter 12 Jahren und für Erwachsene mit HCV-Infektion der Genotypen 2, 3, 5 und 6 bestehen, nicht berücksichtigt und im Weiteren nicht ausgeführt.

Die in Tabelle 3-7 angegebenen Behandlungsmodi und Behandlungsdauern wurden auf Basis der jeweiligen Fachinformationen abgeleitet.

Behandlungsmodus und Therapiedauer von Elbasvir/Grazoprevir

Die Behandlungsdauer mit EBR/GZR beträgt für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC der Genotypen 1 oder 4 12 Wochen. Eine Therapie mit EBR/GZR plus RBV über 16 Wochen ist bei Jugendlichen und Kindern nicht vorgesehen. Die Gabe von EBR/GZR erfolgt einmal täglich oral (1).

Behandlungsmodus und Therapiedauer für Ledipasvir/Sofosbuvir

Für die Behandlung mit LDV/SOF richtet sich die Behandlungsdauer und Notwendigkeit einer Kombination mit RBV nach dem HCV-Genotyp und dem Vorliegen einer Leberzirrhose (2).

Nicht-zirrhotische Patienten mit einer HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4 werden 12 Wochen behandelt, wobei bei therapie-naiven Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 eine Verkürzung auf 8 Wochen in Betracht gezogen werden kann (2).

Patienten mit kompensierter Zirrhose und einer HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4 werden für 12 Wochen in Kombination mit RBV oder für 24 Wochen mit einer LDV/SOF-Monotherapie behandelt. Zudem kann eine 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF ohne RBV laut Fachinformation bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (2).

LDV/SOF wird einmal täglich oral verabreicht. Im Falle des Einsatzes von RBV wird dieses zweimal täglich oral eingenommen (2).

Behandlungsmodus und Therapiedauer für Glecaprevir/ Pibrentasvir

Gemäß Fachinformation dauert die Behandlung von therapie-naiven Patienten der HCV-Genotypen 1 oder 4 ohne oder mit Zirrhose mit GLE/PIB 8 Wochen. Therapieerfahrene Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-IFN + RBV ± SOF oder mit SOF + RBV versagt hat, werden ohne Zirrhose ebenfalls 8 Wochen behandelt. Die Therapie erfolgt durch täglich einmalige Gabe von GLE/PIB (3).

Bei therapieerfahrenen Patienten mit Zirrhose dauert die Behandlung mit GLE/PIB 12 Wochen bei täglich einmaliger Gabe (3).

Behandlungsmodus und Therapiedauer für Sofosbuvir/Velpatasvir

Die Dauer der Therapie mit SOF/VEL ist unabhängig vom HCV-Genotyp, Zirrhose- und Behandlungsstatus für Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahren) gemäß Fachinformation 12 Wochen. SOF/VEL wird einmal täglich oral eingenommen (4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
EBR/GZR	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren (mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	84
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
LDV/SOF	Therapienaive pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 ohne Zirrhose	LDV/SOF: 1 x täglich, oral	56
LDV/SOF ± RBV	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit oder ohne kompensierte Zirrhose	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	84
LDV/SOF	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF: 1 x täglich, oral	168
GLE/PIB	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 ohne oder therapienaiv mit Zirrhose	GLE/PIB: 1 x täglich, oral	56
GLE/PIB	Therapieerfahrene pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit Zirrhose	GLE/PIB: 1 x täglich, oral	84
SOF/VEL	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion unabhängig vom Genotyp	SOF/VEL: 1 x täglich, oral	84
EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; kg: Kilogramm; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
EBR/GZR	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4	84	1 Tablette EBR/GZR: 50 mg/100 mg/Tag	84 Tabletten EBR/GZR: 4.200 mg/8.400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
LDV/SOF ^a	Therapienaive pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 ohne Zirrhose	56	1 Tablette LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	56 Tabletten LDV/SOF: 5.040 mg/22.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
LDV/SOF ^a ± RBV	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit oder ohne kompensierte Zirrhose	84	1 Tablette LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag 3-5 Tabletten RBV ^b : 600 mg-1.000 mg	84 Tabletten LDV/SOF: 7.560 mg/33.600 mg 252-420 Tabletten RBV: 50.400 mg-84.000 mg
LDV/SOF ^a	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	168	1 Tablette LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	168 Tabletten LDV/SOF: 15.120 mg/67.200 mg
GLE/PIB	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 ohne oder therapienaiv mit Zirrhose	56	3 Tabletten GLE/PIB: 300 mg/120 mg/Tag	168 Tabletten GLE/PIB: 16.800 mg/6.720 mg
GLE/PIB	Therapieerfahrene pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit Zirrhose	84	3 Tabletten GLE/PIB: 300 mg/120 mg/Tag	252 Tabletten GLE/PIB: 25.200 mg/10.080 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
SOF/VEL ^a	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion unabhängig vom Genotyp	84	1 Tablette SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	84 Tabletten SOF/VEL: 33.600 mg/8.400 mg
<p>a: Für LDV/SOF sowie SOF/VEL sind zusätzlich zu den hier angeführten Dosierungen, Tabletten bzw. Granulat-Beutel halbiertes Wirkstärke verfügbar, die bei Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken der hohen Dosierung zum Einsatz kommen. Da dies bei Patienten zwischen 12 und ≤ 18 Jahren nicht regelhaft zu erwarten ist und die Packungen zudem unwirtschaftlicher sind, werden sie in diesem Dossier nicht angeführt</p> <p>b: Dosierung für Patienten eines Durchschnittskörpergewichts von 48,8 kg (12 Jahre) bis 66,7 kg (17 Jahre)</p> <p>EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; kg: Kilogramm; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; mg: Milligramm; RBV: Ribavirin; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe anhand der empfohlenen Dosierung.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Elbasvir/Grazoprevir

Die laut Fachinformation empfohlene Tagesdosis von EBR/GZR für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC beträgt 1 Tablette von 50 mg/100 mg (1). Bei einer Behandlungsdauer von 84 Tagen (12 Wochen) entspricht dies 84 Tabletten und damit einem Verbrauch von 4.200 mg/8.400 mg pro Patient.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ledipasvir/Sofosbuvir (± Ribavirin)

Die empfohlene Tagesdosis für LDV/SOF variiert in Abhängigkeit des Gewichts. Für die Wahl der Dosierung von LDV/SOF wird laut Fachinformation zwischen Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 35 kg und ab 35 kg unterschieden.

Basierend auf dem im Rahmen des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitsurveys (KiGGS) ermittelten durchschnittlichen Körpergewichts im Alter von 12 Jahren von 48,8 kg (Jungen: 47,3 kg, Mädchen: 50,3 kg) und im Alter von 17 Jahren von 66,7 kg (Jungen: 71,6 kg, Mädchen: 61,8 kg), wird die Dosierungsempfehlung für LDV/SOF für Patienten ab einem Körpergewicht von 35 kg herangezogen (5). Für Patienten mit ≥ 35 kg werden 90 mg/400 mg LDV/SOF (1 Tablette) pro Tag empfohlen (2). Der Jahresdurchschnittsverbrauch ist bei 56 Behandlungstagen (8 Wochen) 5.040 mg/22.400 mg, bei 84 Behandlungstagen (12 Wochen) 7.560 mg/33.600 mg und bei 168 Behandlungstagen (24 Wochen) 15.120 mg/67.200 mg.

Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom Genotyp-1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose erhalten eine 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF in Kombination mit RBV. Laut der Fachinformationen von LDV/SOF erfolgt die Dosierung von RBV gewichtsabhängig. Für Patienten des oben angeführten Durchschnittskörpergewichts von 48,8 kg (12 Jahre) bis 66,7 kg (17 Jahre) werden 600 mg bis 1000 mg RBV pro Tag empfohlen (2, 5). Das entspricht bei 84 Behandlungstagen 50.400 mg bis 84.000 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Glecaprevir/Pibrentasvir

Die laut Fachinformation empfohlene Tagesdosis von GLE/PIB beträgt 300 mg/120 mg, d.h. 3 Tabletten von 100 mg/40 mg (3). Bei einer Behandlungsdauer von 56 Tagen (8 Wochen) entspricht dies einem Verbrauch von 16.800 mg/6.720 mg (168 Tabletten) pro Patient. Bei einer Behandlungsdauer von 84 Tagen (12 Wochen) werden 25.200 mg/10.080 mg (252 Tabletten) verbraucht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Sofosbuvir/Velpatasvir

Für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg empfiehlt die Fachinformation von SOF/VEL eine Tagesdosis von 1 Tablette à 400 mg/100 mg und eine Behandlungsdauer von 84 Tagen (12 Wochen) (4). Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt damit bei 84 Tabletten und 33.600 mg/8.400 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren

Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR, ZEPATIER®, MSD)	8.666,73 € N1 Packung mit 28 Tabletten mit je 50 mg EBR und 100 mg GZR	8.664,96 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF, HARVONI®, Gilead)	14.995,06 € N1 Packung mit 28 Tabletten mit je 90 mg LDF und 400 mg SOF	14.993,29 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB, MAVIRET®, AbbVie)	14.995,06 € Packung mit 4 x 21 Tabletten mit je 100 mg GLE und 40 mg PIB	14.993,29 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL, EPCLUSA®, Gilead)	9.996,71 € N1 Packung mit 28 Tabletten mit je 400 mg SOF und 100 mg VEL	9.994,94 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Ribavirin (RBV, RIBAVIRIN-ratiopharm 200 mg)	385,07 € N2 Packung mit 84 Tabletten mit je 200 mg RBV	365,55 € [1,77 € ^a ; 17,75 € ^b]
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; mg: Milligramm; RBV: Ribavirin; SGB: Sozialgesetzbuch; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir Quelle: (6)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angegeben sind die der Lauer-Taxe am 04. Oktober 2021 entnommenen Apothekenabgabepreise für die wirtschaftlichste, therapiegerechte Packungsgröße (6). Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Für EBR/GZR und GEL/PIB ist jeweils nur eine Packungsgröße erhältlich. Für LDV/SOF sowie SOF/VEL sind zu den in Tabelle 3-10 angeführten Packungen, weitere Packungen gleichen Preises in Vertrieb, allerdings mit bei halbiertes Wirkstärke gleicher Anzahl an

Tabletten bzw. Granulat-Beuteln. Diese Dosierungen dienen dem Einsatz bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der hohen Dosierung haben, und werden in diesem Dossier vernachlässigt, da dies bei Patienten zwischen 12 und ≤ 18 Jahren nicht regelhaft zu erwarten ist. Für RBV wurde eine Packung mit 84 Tabletten mit je 200 mg angeführt. Es handelt sich hierbei um die günstigste Variante, welche eine Therapie ohne Verwurf für den in Tabelle 3-9 angeführten Jahresverbrauch erlaubt.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich anfallenden Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenverkaufspreis berücksichtigt:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede

zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
EBR/GZR	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4	GPT, EBM: 32070	2	2
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
LDV/SOF	Therapienaive pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 ohne Zirrhose	keine	-	-
LDV/SOF ± RBV	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit oder ohne kompensierte Zirrhose	keine	-	-
LDV/SOF	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	keine	-	-
GLE/PIB	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 ohne oder therapienaiv mit Zirrhose	keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
GLE/PIB	Therapieerfahrene pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit Zirrhose	keine	-	-
SOF/VEL	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion unabhängig vom Genotyp	keine	-	-
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Genotyp; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; kg: Kilogramm; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; mg: Milligramm; RBV: Ribavirin; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformationen wurde nur für die Behandlung mit EBR/GZR eine zusätzliche, mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehenden GKV-Leistungen identifiziert. Anders als für die zVT wird für EBR/GZR eine Bestimmung des ALT-Wertes zu Therapiebeginn und nach 8 Wochen benötigt (1).

Es wird davon ausgegangen, dass Tests zur Bestimmung des Genotyps, der HCV-Ausgangsviruslast, des Child Pugh-Status und der glomerulären Filtrationsrate standardmäßig bei allen Patienten mit HCV-Infektion durchgeführt werden, bevor eine Therapieentscheidung getroffen wird. Ebenso wird davon ausgegangen, dass regelmäßige und klinisch indizierte Laboruntersuchungen standardmäßig durchgeführt werden. Die Untersuchung auf eine Hepatitis B-Infektion ist vor Behandlungsbeginn für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zVT obligat (1–4).

Da keine standardisierten Tests zur Bestimmung der NS5A-RAV in Europa zur Verfügung stehen und somit auch kein Test von der Erstattung durch die GKV erfasst werden, werden bei der Anwendung von EBR/GZR für die RAV-Bestimmung keine zusätzlichen Kosten für die GKV anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GPT, EBM: 32070	0,25 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase Quelle: (7)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde die entsprechende Ziffer dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen und in Tabelle 3-12 die damit abrechenbaren Kosten für die Bestimmung des ALT-Wertes (veraltet: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT) in Höhe von 0,25 € aufgelistet (Stand des EBM Katalogs: 01. Oktober 2021) (7).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
EBR/GZR	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4	GPT, EBM: 32070	0,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
LDV/SOF	Therapienaive pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 ohne Zirrhose	keine	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
LDV/SOF ± RBV	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit oder ohne kompensierte Zirrhose	keine	-
LDV/SOF	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	keine	-
GLE/PIB	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 ohne oder therapienaiv mit Zirrhose	keine	-
GLE/PIB	Therapieerfahrene pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit Zirrhose	keine	-
SOF/VEL	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion unabhängig vom Genotyp	keine	-

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GT: Genotyp; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; kg: Kilogramm; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; mg: Milligramm; RBV: Ribavirin; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
EBR/GZR	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4	25.994,88 €	0,50 €	-	25.995,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
LDV/SOF	Therapienaive pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 ohne Zirrhose	29.986,58 €	-	-	29.986,58 €
LDV/SOF ± RBV	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit oder ohne kompensierte Zirrhose	44.979,87 €- 46.807,62 €	-	-	44.979,87 € ^a - 46.807,62 € ^b
LDV/SOF	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	89.959,74 €	-	-	89.959,74 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
GLE/PIB	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 ohne oder therapienaiv mit Zirrhose	29.986,58 €	-	-	29.986,58 €
GLE/PIB	Therapieerfahrene pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion vom GT-1 oder 4 mit Zirrhose	44.979,87 €	-	-	44.979,87 €
SOF/VEL	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HCV-Infektion unabhängig vom Genotyp	29.987,82 €	-	-	29.987,82 €

a: minimale Therapiekosten von LDV/SOF bei 12 Wochen Behandlungsdauer ohne RBV
b: maximale Therapiekosten von LDV/SOF bei 12 Wochen Behandlungsdauer mit RBV (1.000 mg/Tag)
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;
GT: Genotyp; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis C-Virus; kg: Kilogramm;
LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; mg: Milligramm; RBV: Ribavirin; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir
Quelle: (8)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 angegebenen Patientenzahlen für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen werden sich durch die tatsächlichen zu erwartenden Versorgungsanteile weiter reduzieren.

Kontraindikationen (Komorbiditäten)

In der Fachinformation von EBR/GZR werden folgende Gegenanzeigen unter 4.3 angegeben (1):

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren des organischen Anionen-Transportpolypeptids 1B (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1B*; OATP1B), wie z. B. Rifampicin, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir, Cobicistat oder Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung mit Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) oder P-Glykoprotein (P-gp), wie z. B. Efavirenz, Phenytoin, Carbamazepin, Bosentan, Etravirin, Modafinil oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgendem als MSD bezeichnet) erwartet, dass nur wenige Patienten aufgrund der wenigen Kontraindikationen für die Behandlung mit EBR/GZR nicht in Frage kommen. Daher sind diese bezüglich der Einschränkung auf die Versorgungsanteile vernachlässigbar.

Therapieabbrüche

Aus der in diesem Dossier dargestellten klinischen Studie von EBR/GZR in pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg ergeben sich keine Therapieabbrüche.

Versorgungsanteile

Häufig wird die HCV-Infektion nicht diagnostiziert. Valide Daten zum Anteil der diagnostizierten Patienten in Deutschland gibt es nicht, jedoch wird eine Diagnoserate von 25 % angenommen (9). In Abschnitt 3.2.4 wurde dargelegt, dass insgesamt 20 Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation zu erwarten sind. Dies umfasst die diagnostizierten und an das RKI gemeldeten Patienten mit HCV-Infektion. Aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht ist hier von einer Vollerfassung auszugehen. Legt man hieran die Genotypenverteilung wie unter

Abschnitt 3.2.3 beschrieben an, kann man 16 Patienten mit diagnostizierter HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 erwarten, die für eine Behandlung mit EBZ/GZR in Frage kommen.

Aktuell sind mehrere DAA zur Behandlung der HCV-Infektion für die betrachtete Altersgruppe in Deutschland verfügbar und die Einführung weiterer Wirkstoffe ist zu erwarten. Aufgrund dieser Wettbewerbssituation ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten der Zielpopulation – also mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infizierte Patienten – mit EBZ/GZR behandelt werden.

MSD erwartet, dass weniger als ein Fünftel aller DAA-Verordnungen auf EBZ/GZR entfallen werden. Bei einer jährlichen Behandlungsrate von ca. 16 Patienten mit HCV-Infektion ergeben sich ca. 2-3 Patienten, die mit EBZ/GZR behandelt werden könnten. Das entspricht einem Versorgungsanteil von ca. 10 % bezogen auf die Patienten in der Zielpopulation insgesamt. (ca. 20 Patienten).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in Abschnitt 3.3.6 aufgeführt, wird erwartet, dass nur ca. 10 % der Zielpopulation mit EBR/GZR behandelt werden. Dadurch reduzieren sich die in Tabelle 3-14 angegebenen Kosten für die GKV entsprechend um 98 %.

Die Quellen für diese Annahmen sind Abschnitt 3.3.6 zu entnehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den entsprechenden Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen (3, 1, 2, 4). Die aktuellen Kosten der Therapien basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe zum Stand 01. Oktober 2021 (6). Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Maßnahmen wurden dem aktuellen EBM entnommen (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.
2. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2021. Fachinformation Harvoni®: Stand: August 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
3. AbbVie 2021. Fachinformation Maviret®: Stand Juni 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
4. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2021. Fachinformation Epclusa®: Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
5. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE 2007. Körpermasse bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 50(5-6):659–69.
6. Lauer-Taxe 2021. Preis-Info Zepatier, Harvoni, Maviret, Epclusa, Ribavirin-ratiopharm: Stand: 01.10.2021. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 04.10.2021.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 4. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 04.10.2021.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER®) und die zweckmäßigen Vergleichstherapien [Data on file] 2021 2021.
9. Colvin HM, Mitchell AE. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. Washington (DC): National Academies Press 2010.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von ZEPATIER® (1). Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik notwendig.

Anforderung an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Anforderung an die Infrastruktur

Es bestehen keine besonderen Anforderungen.

Anforderung an die Behandlung und Behandlungsdauer bzw. Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich.

Die empfohlenen Dosierungen und die empfohlene Behandlungsdauer sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Tabelle 1: Empfohlene ZEPATIER-Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei Patienten mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose (nur Child-Pugh A)

HCV-Genotyp	Behandlung und Behandlungsdauer
1a	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1).
1b	ZEPATIER über 12 Wochen
4	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).
^A In den klinischen Studien für Erwachsene wurde Ribavirin gewichtsadaptiert dosiert (< 66 kg = 800 mg/Tag; 66 - 80 kg = 1.000 mg/Tag; 81 – 105 kg = 1.200 mg/Tag; > 105 kg = 1.400 mg/Tag) und die Tagesdosis auf zwei Dosen verteilt, die zusammen mit Nahrung eingenommen wurden.	

Kinder und Jugendliche

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).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Anforderung an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Der Patient ist darüber zu informieren, dass im Falle eines Erbrechens innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Dosis eine weitere Tablette spätestens 8 Stunden vor Gabe der nächsten Dosis eingenommen werden kann. Tritt das Erbrechen später als 4 Stunden nach Einnahme der Dosis auf, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Wurde die Einnahme einer Dosis von ZEPATIER versäumt und sind noch keine 16 Stunden seit der üblichen Einnahme von ZEPATIER vergangen, ist der Patient anzuweisen, ZEPATIER sobald wie möglich einzunehmen und die nächste Dosis von ZEPATIER zum vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Sind mehr als 16 Stunden seit der üblichen Einnahme von ZEPATIER vergangen, ist der Patient anzuweisen, die versäumte Dosis NICHT einzunehmen, sondern die nächste Dosis gemäß des vorgesehenen Dosierungsplans einzunehmen. Der Patient ist darauf hinzuweisen, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Nierenfunktionsstörung und terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease [ESRD])

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich. Dies trifft auch auf Patienten mit Hämodialyse- oder Peritonealdialysepflicht zu (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. ZEPATIER ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Lebertransplantatempfängern ist bisher noch nicht erwiesen.

Anforderung an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen*Überdosierung*

Die Erfahrungen zu Überdosierungen mit ZEPATIER beim Menschen sind begrenzt. Die höchste Elbasvir-Dosis war 200 mg einmal täglich über 10 Tage bzw. eine Einmaldosis von 800 mg. Die höchste Grazoprevir-Dosis war 1.000 mg einmal täglich über 10 Tage bzw. eine Einmaldosis von 1.600 mg. In diesen Studien an gesunden Probanden traten Nebenwirkungen mit vergleichbarer Häufigkeit und vergleichbarem Schweregrad auf wie in den Placebogruppen.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

Durch Hämodialyse werden Elbasvir und Grazoprevir nicht eliminiert. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Elbasvir und Grazoprevir durch eine Peritonealdialyse eliminiert werden.

Anforderung an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Kinder und Jugendliche: Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren des organischen Anionen-Transportpolypeptids 1B (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B; OATP1B), wie z. B. Rifampicin, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir, Cobicistat oder Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) oder P-Glykoprotein (P-gp), wie z. B. Efavirenz, Phenytoin, Carbamazepin, Bosentan, Etravirin, Modafinil oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

ALT-Erhöhungen

Die Rate an späten ALT-Erhöhungen unter der Behandlung steht in direktem Zusammenhang zur Plasmaexposition gegenüber Grazoprevir. In klinischen Studien zu ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin wurde bei < 1 % der Patienten eine ALT-Erhöhung ausgehend von den Normalwerten um mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (ONG) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Höhere Raten an späten ALT-Erhöhungen traten bei Frauen (2 % [11/652]), Asiaten (2 % [4/165]) und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (2 % [3/187]) auf (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Diese späten ALT-Erhöhungen fanden sich im Allgemeinen in oder nach Behandlungswoche 8.

Laboruntersuchungen zur Leberfunktion sind vor der Therapie, in Behandlungswoche 8 sowie bei klinischer Indikation durchzuführen. Bei Patienten, die 16 Wochen lang behandelt werden, ist eine weitere Laboruntersuchung der Leberfunktion in Behandlungswoche 12 durchzuführen.

- 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 ALT-Spiegel nachweislich das 10-Fache der ONG 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.

Genotypspezifische Aktivität

Die Wirksamkeit von ZEPATIER ist bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 nicht gezeigt worden. Die Anwendung von ZEPATIER wird bei mit diesen Genotypen infizierten Patienten nicht empfohlen.

Behandlung nach Therapieversagen

Die Wirksamkeit von ZEPATIER bei Patienten mit einer bereits vorangegangenen Behandlung mit ZEPATIER oder anderen Arzneimitteln derselben Arzneimittelklasse (NS5A- oder NS3/4A-Hemmer, mit Ausnahme von Telaprevir, Simeprevir, Boceprevir) ist nicht gezeigt worden (siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und OATP1B-Inhibitoren ist kontraindiziert, da sie zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Grazoprevir führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und Induktoren von CYP3A oder P-gp ist kontraindiziert, da sie zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von ZEPATIER führen kann (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und starken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Konzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

HCV/HBV(Hepatitis-B-Virus)-Koinfektion

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen (DAA) Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie - insbesondere in den ersten 3 Monaten - ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Medikation vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

ZEPATIER enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

ZEPATIER enthält 69,85 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 3,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Mögliche Beeinflussung von ZEPATIER durch andere Arzneimittel

Grazoprevir ist ein Substrat von OATP1B-Transportern. Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER mit Arzneimitteln, die OATP1B-Transporter hemmen, ist kontraindiziert, da sie zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Grazoprevir führen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Elbasvir und Grazoprevir sind Substrate von CYP3A und P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Induktoren von CYP3A oder P-gp mit ZEPATIER ist kontraindiziert, da sie die Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir verringern und so zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von ZEPATIER führen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER mit starken CYP3A-Inhibitoren führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und wird nicht empfohlen (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und P-gp-Inhibitoren beeinflusst die Plasmakonzentration von ZEPATIER vermutlich nur minimal.

Die Möglichkeit, dass Grazoprevir ein Substrat des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) ist, kann nicht ausgeschlossen werden.

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Zepatier

Beim Menschen inhibieren Elbasvir und Grazoprevir im Darm den Arzneimitteltransporter BCRP, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Substrate von BCRP führen kann. Elbasvir ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP3A und Grazoprevir ist beim Menschen nur ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung mit Grazoprevir führte nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg der Exposition an Substraten von CYP3A. Daher muss die Dosierung von CYP3A-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit ZEPATIER nicht angepasst werden.

Elbasvir ist beim Menschen ein geringfügiger Inhibitor von intestinalem P-gp und führt nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg der Konzentration an Digoxin (einem P-gp-Substrat); die Plasma-AUC steigt lediglich um 11 % an.

In-vitro-Daten zeigen, dass Grazoprevir kein Inhibitor von P-gp ist. Elbasvir und Grazoprevir sind beim Menschen keine OATP1B-Inhibitoren. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten, die durch eine hemmende Wirkung von ZEPATIER auf andere CYP-Enzyme, UGT1A1, Esterasen (CES1, CES2 und CatA), OAT1, OAT3 oder OCT2 verursacht wären. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten kann eine potenzielle Inhibition von BSEP (bile salt export pump [Gallensalz-Exportpumpe]) durch Grazoprevir nicht ausgeschlossen werden. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass die Mehrfachdosisanwendung von Elbasvir oder Grazoprevir die Verstoffwechslung von Arzneimitteln, die über CYP-Isoformen verstoffwechselt werden, induziert.

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit ZEPATIER verändern kann, wird eine engmaschige Überwachung der INR-Werte empfohlen.

Auswirkungen einer DAA-Therapie auf Arzneimittel, die von der Leber metabolisiert werden

Die schwache Inhibition von CYP3A durch Grazoprevir kann die Konzentrationen von CYP3A-Substraten erhöhen. Zusätzlich können die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, durch Verbesserungen der Leberfunktion aufgrund der Clearance des Hepatitis-C-Virus während der DAA-Therapie gesenkt werden. Bei CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren) kann daher während der Behandlung eine engmaschige Überwachung und ggf. eine Dosierungsanpassung notwendig sein, da sich deren Wirkstoffspiegel ändern könnten.

Wechselwirkungen zwischen ZEPATIER und anderen Arzneimitteln

Tabelle 2 enthält eine Auflistung von untersuchten oder potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen. Pfeile nach oben („↑“) bzw. nach unten („↓“) zeigen an, dass sich die Exposition in einer Weise verändert, die einer Überwachung oder Anpassung der Dosis des betreffenden Arzneimittels bedarf, oder dass von der gleichzeitigen Anwendung abgeraten wird oder die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist. Horizontale Pfeile (↔) zeigen an, dass sich die Exposition nicht in klinisch relevanter Weise verändert.

Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Ergebnissen aus Studien, die entweder mit ZEPATIER oder mit Elbasvir (EBR) und Grazoprevir (GZR) als Einzelsubstanzen durchgeführt wurden, oder stellen zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen dar, die unter Elbasvir oder Grazoprevir auftreten können. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL		
<i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Famotidin (20 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Protonenpumpenhemmer</i>		
Pantoprazol (40 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Antazida</i>		
Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Calciumcarbonat	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin (0,25 mg Einzeldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↔ Digoxin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (P-gp-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatranetexilat	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Dabigatran (P-gp-Inhibition)	Die Dabigatran-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Elbasvir ansteigen, was möglicherweise das Blutungsrisiko erhöht. Eine klinische und labortechnische Überwachung wird empfohlen.
Vitamin-K-Antagonisten	Wechselwirkung nicht untersucht.	Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Dies ist durch Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit ZEPATIER begründet.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol		
(400 mg p.o. einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.
(400 mg p.o. einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A-Inhibition)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin		
(600 mg i.v. Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
(600 mg i.v. Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis)	↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (OATP1B-Inhibition)	
(600 mg p.o. Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg p.o. Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis)	↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (OATP1B-Inhibition)	
(600 mg p.o. einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (OATP1B-Inhibition und CYP3A-Induktion)	
ANTI ASTHMATIKA		
Montelukast (10 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
ENDOTHELIN-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HCV		
Sofosbuvir (400 mg Einmaldosis Sofosbuvir)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HBV UND HIV: Nukleosidische/NUKLEOTIDISCHE Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Tenofovirdisoproxilfumarat		
(300 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↔ Elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ Tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(300 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg einmal täglich)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudin Abacavir Entecavir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abacavir ↔ Entecavir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Emtricitabin (200 mg einmal täglich)	Wechselwirkung untersucht mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (Fixdosis-Kombination) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: PROTEASE-INHIBITOREN		
Atazanavir/ Ritonavir		
(300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
(300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (Kombination von OATP1B- und CYP3A-Inhibition) ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	
Darunavir/Ritonavir		
(600 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↔ Elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C _{max} 1,67 (1,36; 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39; 2,39) ↔ Darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C _{max} 0,95 (0,85; 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(600 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (Kombination von OATP1B- und CYP3A-Inhibition) ↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)	
Lopinavir/ Ritonavir		
(400 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Elbasvir 50 mg einmal täglich)	↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition) ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
(400 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (Kombination von OATP1B- und CYP3A-Inhibition) ↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C _{max} 0,97 (0,88; 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Saquinavir/ Ritonavir Tipranavir/ Ritonavir Atazanavir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Grazoprevir (Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: NICHT-Nukleosidische HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Efavirenz		
(600 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (CYP3A- oder P-gp-Induktion) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:
(600 mg einmal täglich)/ Grazoprevir 200 mg einmal täglich	↓Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A- oder P-gp-Induktion) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Rilpivirin (25 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C_{max} 1,07 (0,99; 1,16) C₂₄ 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) C₂₄ 1,00 (0,93; 1,07)</p> <p>↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C_{max} 1,07 (0,97; 1,17) C₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN		
Dolutegravir (50 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,98 (0,93; 1,03)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44; 0,93) C₂₄ 0,86 (0,79; 0,93)</p> <p>↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05; 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Raltegravir		
(400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55; 1,16)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(400 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C _{max} 0,85 (0,62; 1,16) C ₂₄ 0,90 (0,82; 0,99) ↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C _{max} 1,46 (0,78; 2,73) C ₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)	
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: SONSTIGE		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (Fixdosis-Kombination)		
Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg einmal täglich)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C _{max} 1,91 (1,77; 2,05) C ₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (CYP3A- und OATP1B-Inhibition) ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C _{max} 4,59 (3,70; 5,69) C ₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (CYP3A- und OATP1B-Inhibition) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Cobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Gleichzeitige Anwendung mit ZEPATIER kontraindiziert.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
	↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN		
Atorvastatin		
(20 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Die Atorvastatin-Dosis sollte eine Tagesdosis von 20 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten.
(10 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)/	↑ Atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	
Rosuvastatin		
(10 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↑ Rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (Intestinale BCRP-Inhibition) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	Die Rosuvastatin-Dosis sollte eine Tagesdosis von 10 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(10 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↑Rosuvastatin AUC 2,26 (1,89, 2,69) C_{max} 5,49 (4,29, 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84; 1,13)</p> <p>(Intestinale BCRP-Inhibition)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99; 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86; 1,08)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63; 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)</p>	
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	<p>Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fluvastatin (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition)</p> <p>↑ Lovastatin (CYP3A-Inhibition)</p> <p>↑ Simvastatin (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition und CYP3A-Inhibition)</p>	Die Dosis von Fluvastatin, Lovastatin oder Simvastatin sollte eine Tagesdosis von 20 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten.
Pitavastatin (1 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Pitavastatin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C_{max} 1,27 (1,07; 1,52)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C_{max} 0,72 (0,57; 0,92) C₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Pravastatin (40 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00; 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin (400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(teilweise auf OATP1B- und CYP3A-Hemmung zurückzuführen)</p> <p>↔ Ciclosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Mycophenolatmofetil (1.000 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Mycophenolsäure AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Prednison (40 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednison AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Tacrolimus (2 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Tacrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(CYP3A-Inhibition)</p>	Engmaschige Überwachung von Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus, Veränderungen der Nierenfunktion sowie Tacrolimus-assoziiierter Nebenwirkungen zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung wird empfohlen. Engmaschige Überwachung und potenzielle Dosisanpassung von Tacrolimus sind möglicherweise während der Behandlung notwendig, da der Tacrolimus-Spiegel aufgrund der Clearance des Hepatitis-C-Virus sinken könnte.
KINASE-INHIBITOR		
Sunitinib	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Sunitinib (möglicherweise aufgrund der intestinalen Inhibition von BCRP)	Die gleichzeitige Anwendung mit Sunitinib kann die Sunitinib-Konzentration erhöhen und damit das Risiko für Sunitinib-assoziierte Nebenwirkungen. Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung. Möglicherweise kann eine Dosisanpassung von Sunitinib erforderlich sein.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
OPIOID-SUBSTITUTIONSTHERAPIE		
Buprenorphin/ Naloxon		
(8 mg/2 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorphin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Naloxon AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
(8–24 mg/2–6 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C_{max} 0,76 (0,40; 1,44) C₂₄ 0,69 (0,54; 0,88)</p> <p>↔ Buprenorphin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C_{max} 0,90 (0,76; 1,07)</p>	
Methadon		
(20–120 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	<p>↔ R-Methadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C_{max} 1,07 (0,95; 1,20) C₂₄ 1,10 (0,96; 1,26)</p> <p>↔ S-Methadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C_{max} 1,09 (0,95; 1,25) C₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(20–150 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ R-Methadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-Methadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol (EE)/ Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C _{max} 1,10 (1,05; 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C _{max} 1,02 (0,95; 1,08)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C _{max} 1,05 (0,98; 1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C _{max} 0,93 (0,84; 1,03)	
PHOSPHATBINDER		
Calciumacetat (2.668 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Sevelamercarbonat (2.400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ Grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
SEDATIVA		
Midazolam (2 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
STIMULANTIEN		
Modafinil	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Beachtung der Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit und Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.6 und 4.7 der Fachinformation)

Wird ZEPATIER gleichzeitig mit Ribavirin angewendet, so gelten auch für die Kombinationstherapie die Informationen zu Ribavirin bezüglich Empfängnisverhütung, Schwangerschaftstests, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität (zu weiteren Informationen siehe Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel).

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wird ZEPATIER in Kombination mit Ribavirin angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder ihre männlichen Partner während der Behandlung sowie eine gewisse Zeit über die Beendigung der Therapie hinaus, eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zu ZEPATIER bei schwangeren Frauen vor. In Hinblick auf die Reproduktionstoxizität deuten tierexperimentelle Studien nicht auf schädigende Wirkungen hin. Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien nicht immer prädiktiv für Reaktionen beim Menschen sind, sollte ZEPATIER nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Foetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elbasvir oder Grazoprevir und ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik bei Tieren haben gezeigt, dass Elbasvir und Grazoprevir in die Milch übergehen. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens einer Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit ZEPATIER abgesetzt bzw. auf die Behandlung verzichtet wird.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Elbasvir und Grazoprevir auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht darauf hin, dass eine Elbasvir- und Grazoprevir-Exposition, die höher ist als die Exposition unter der beim Menschen empfohlenen klinischen Dosis, eine schädigende Wirkung auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZEPATIER (als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin) hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit ZEPATIER über Müdigkeit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von ZEPATIER[®] entnommen worden (2). Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt C der Produktinformation von ZEPATIER[®] entnommen worden (2). Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von ZEPATIER[®] entnommen worden (2). Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Um das mit der Gabe von Zepatier assoziierte Wiederauftreten von hepatozellulären Karzinomen zu bewerten, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen prospektive Sicherheitsstudien unter der Verwendung von Daten aus einer Kohorte mit einer klar definierten Patientengruppe durchführen, die auf einem vereinbarten Protokoll basieren und die Ergebnisse dieser Studien einreichen. Der finale Studienbericht soll eingereicht werden:	Q4 2021

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Annex 6: Details of proposed additional risk minimisation activities, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans Version 5.0 beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind (3).

ANNEX 6 – DETAILS OF PROPOSED ADDITIONAL RISK MINIMISATION ACTIVITIES (IF APPLICABLE)

Not applicable.

Es wurden keine identifizierten und potentiellen Risiken für ZEPATIER® festgestellt. Daher sind nur die routinemäßigen Maßnahmen (Pharmakovigilanz-Aktivitäten) zu Risikominimierung erforderlich:

Nachfolgend in der Tabelle II.A.1: List of Important Risks and Missing Information, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben sind.

PART II MODULE SVIII - SUMMARY OF THE SAFETY CONCERNS

Table II.A.1: List of Important Risks and Missing Information

Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung von Arzneimittelresistenzen
Wichtige potentielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (de novo HCC) • Wiederauftreten des hepatozellulären Karzinoms
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition bei Patienten mit vorangegangenem hepatozellulärem Karzinom

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU-Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl in Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen. Sie betreffen alle Risikoelemente gleichermaßen, d. h. die wichtigen identifizierten Risiken, die potentiellen Risiken und auch die Risiken durch fehlende Informationen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation (1).

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4 (4).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen:

Die folgende Information ist dem EU-Risk-Management-Plan, Version 5.0, Part II Modul SVII -IDENTIFIED AND POTENTIAL RISKS entnommen (3).

SVII.2 New Safety Concerns and Reclassification With a Submission of an Updated RMP

Exposure in pediatric patients previously classified as missing information is removed from the list of safety concerns. The two clinical studies supporting the pediatric program, Protocol 082 the Phase 1 oral bioavailability study of the pediatric formulation in adult participants and Protocol 079 the Phase 2a trial in the pediatric population, have been completed. Protocol 079 provides data on the exposure of EBR/GZR in the pediatric population.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden der Fachinformation entnommen. Den Informationen zu Bedingungen für das Inverkehrbringen sowie für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels liegt die Produktinformation zugrunde. Die Angaben zum Risk-Management-Plan oder an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden zusätzlich dem Risk-Management-Plan Version 5.0 und der Gebrauchsinformation zu ZEPATIER® entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR: Product information: Zepatier. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1119.htm>, abgerufen am: 11.11.2021.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. EU Risk Management Plan (RMP) for Elbasvir and Grazoprevir Film-coated tablet Zepatier: Version 5.0 [Data on file] 2021 2021.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. Gebrauchsinformation Zepatier: Stand Oktober 2021. Verfügbar unter: https://www.msd.de/fileadmin/files/arzneimittel-impfstoffe/gebrauchsinformationen/zepatier_50_mg_100_mg_filmtabletten.pdf, abgerufen am: 11.11.2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Untersuchung der Leberwerte	Laboruntersuchungen zur Leberfunktion sind vor der Therapie, in Behandlungswoche 8 sowie bei klinischer Indikation durchzuführen. Bei Patienten, die 16 Wochen lang behandelt werden, ist eine weitere Laboruntersuchung der Leberfunktion in Behandlungswoche 12 durchzuführen. (Seite 1, Abschnitt 4.4)	ja
2	Untersuchung auf eine HBV-Infektion	Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
3	Überwachung einer HBV-Reaktivierung	HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
4	Überwachung des Blutzuckers	Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten 3 Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
5	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen	Bei CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren) kann daher während der Behandlung eine engmaschige Überwachung und ggf. eine Dosierungsanpassung notwendig sein, da sich deren Wirkstoffspiegel ändern könnten. (Seite 2, Abschnitt 4.5)	nein
6	Überwachung der Leberfunktion	Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Dies ist durch Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit ZEPATIER begründet. (Seite 3, Abschnitt 4.5)	nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
7	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen	Die Dabigatran-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Elbasvir ansteigen, was möglicherweise das Blutungsrisiko erhöht. Eine klinische und labortechnische Überwachung wird empfohlen. (Seite 3, Abschnitt 4.5)	nein
8	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen und der Nierenfunktion	Engmaschige Überwachung von Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus, Veränderungen der Nierenfunktion sowie Tacrolimus-assoziiierter Nebenwirkungen zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung wird empfohlen. Engmaschige Überwachung und potenzielle Dosisanpassung von Tacrolimus sind möglicherweise während der Behandlung notwendig, da der Tacrolimus-Spiegel aufgrund der Clearance des Hepatitis-C-Virus sinken könnte. (Seite 10, Abschnitt 4.5)	nein
CYP: Cytochrom P 450; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; INR: International Normalised Ratio			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation von EBR/GZR (ZEPATIER®) ist Oktober 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Für das zu bewertende Arzneimittel fällt keine regelhaft notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder eine Verordnung sonstiger Leistungen im Zusammenhang mit der Therapie an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version 2021/Q4 verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. Fachinformation ZEPATIER®: Stand Oktober 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.11.2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 4. Quartal 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 04.10.2021.