



IQWiG-Berichte – Nr. 1293

**Elbasvir/Grazoprevir
(chronische Hepatitis C bei
Jugendlichen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-143
Version: 1.0
Stand: 11.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.11.2021

Interne Auftragsnummer

A21-143

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Gerd Sauter

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tobias Depke
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Kirsten Janke
- Stefan Kobza
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Anke Schulz
- Dorothea Sow

Schlagwörter

Elbasvir, Grazoprevir, Hepatitis C, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03379506

Keywords

Elbasvir, Grazoprevir, Hepatitis C, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03379506

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 6 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 6 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 8 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 9 |
| 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | 10 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 10 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 10 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 10 |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 10 |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 12 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) | 12 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 13 |
| 3.2.2 Verbrauch | 13 |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 13 |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 13 |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 13 |
| 3.2.6 Versorgungsanteile | 14 |
| 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung | 15 |
| 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete | 15 |
| 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 15 |

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 15 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 16 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 18 |
| 5 | Literatur | 19 |
| Anhang A | Suchstrategien..... | 22 |
| Anhang B | Ergänzende Informationen zur Studie MK-5172-079 | 23 |
| Anhang C | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)..... | 25 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von EBR/GZR..... | 3 |
| Tabelle 3: EBR/GZR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 5 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von EBR/GZR..... | 6 |
| Tabelle 5: EBR/GZR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 9 |
| Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | 10 |
| Tabelle 7: EBR/GZR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 15 |
| Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 15 |
| Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | 16 |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: EBR/GZR | 23 |
| Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: EBR/GZR | 24 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CHC | chronische Hepatitis C |
| EBR | Elbasvir |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| GLE | Glecaprevir |
| GZR | Grazoprevir |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LDV | Ledipasvir |
| PIB | Pibrentasvir |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RBV | Ribavirin |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOF | Sofosbuvir |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SVR12 | Sustained virological Response (anhaltendes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende |
| SVR24 | Sustained virological Response (anhaltendes virologisches Ansprechen) 24 Wochen nach Therapieende |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VEL | Velpatasvir |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|---|
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer Hepatitis C (CHC). Gemäß Fachinformation wird die Anwendung nur für die Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotypen 1 und 4 empfohlen, daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich diese betrachtet.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von EBR/GZR

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1 oder 4) | LDV/SOF oder GLE/PIB |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von EBR/GZR gemäß Fachinformation [3] jedoch nicht empfohlen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir</p> | |

Der pU benennt für die HCV-Genotypen 1 und 4 neben den Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) als weitere Option. Dies bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da keine Studien zum Vergleich von EBR/GZR mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population (Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren). Daher stellt der pU Ergebnisse zur Behandlung mit EBR/GZR aus der Alterskohorte I der 1-armigen Studie MK-5172-079 dar, die 22 Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion umfasst. Der pU stellt Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dar. Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt er nicht dar. Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen für EBR/GZR.

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 für Nutzen- und Schadenendpunkte jedoch in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) in den entsprechenden 1-armigen Studien, deren Daten bereits Grundlage früherer Nutzenbewertungen waren. In allen Studien wurde ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende bei $\geq 97,5$ % der Patientinnen und Patienten erzielt und es traten weder Todesfälle noch Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist nur in der Studie zu EBR/GZR aufgetreten. In Übereinstimmung mit dem pU lässt sich aus den Daten der Studie MK-5172-079 somit kein Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Insgesamt legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von EBR/GZR.

Tabelle 3: EBR/GZR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1 oder 4) | LDV/SOF oder GLE/PIB | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von EBR/GZR gemäß Fachinformation [3] jedoch nicht empfohlen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer Hepatitis C (CHC). Gemäß Fachinformation [3] wird die Anwendung nur für die Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotypen 1 und 4 empfohlen, daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich diese betrachtet.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von EBR/GZR

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1 oder 4) | LDV/SOF oder GLE/PIB |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von EBR/GZR gemäß Fachinformation [3] jedoch nicht empfohlen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir</p> | |

Der pU benennt für die HCV-Genotypen 1 und 4 neben den Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) als weitere Option. Dies bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da keine Studien zum Vergleich von EBR/GZR mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen (siehe Abschnitt 2.3).

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu EBR/GZR (Stand zum 20.09.2021)
- bibliografische Recherche zu EBR/GZR (letzte Suche am 20.09.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu EBR/GZR (letzte Suche am 20.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu EBR/GZR (letzte Suche am 20.09.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu EBR/GZR (letzte Suche am 06.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU führt keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch und beansprucht keinen Zusatznutzen für EBR/GZR.

Da keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population vorliegen, stellt der pU Ergebnisse zur Behandlung mit EBR/GZR aus der 1-armigen Studie MK-5172-079 [4-7] dar, auf deren Basis die Zulassung für diese Population erfolgte. Aus dieser Studie betrachtet der pU die Alterskohorte I, die 22 Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion umfasst. Der pU stellt die Ergebnisse der Studie zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dar. Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt er nicht dar. Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen für EBR/GZR.

Die Studie MK-5172-079 ist nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von EBR/GZR für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Keine geeigneten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens

In der nicht randomisierten, offenen, 1-armigen Studie MK-5172-079 wurden die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten über 12 Wochen einmal täglich peroral mit der Kombination aus 50 mg EBR und 100 mg GZR behandelt. In die Alterskohorte I wurden Jugendliche mit den HCV-Genotypen 1 (n = 21, 95,5 %) oder 4 (n = 1, 4,5 %) eingeschlossen (siehe Tabelle 10 in Anhang B). Es wurden ausschließlich Jugendliche ohne Leberzirrhose eingeschlossen. 14 der eingeschlossenen Jugendlichen (63,3 %) waren therapienaiv, während 8 (36,4 %) bereits mit einem interferonbasierten Regime mit oder ohne Ribavirin (RBV) vorbehandelt waren. Ergebnisse der Studie MK-5172-079 sind in Tabelle 11 in Anhang B dargestellt.

In der Studie erreichten alle Jugendlichen nach der Therapie mit EBR/GZR über einen Zeitraum von 12 Wochen ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen und 24 Wochen nach Therapieende (SVR12 bzw. SVR24). Es wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) beobachtet. Todesfälle und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) sind in der

Studie nicht aufgetreten (siehe Tabelle 11 in Anhang B). Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Wirkstoffkombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet bereits Dossierbewertungen durchgeführt [8,9]. Dort liegen jeweils Ergebnisse zu therapie-naiven und vorbehandelten Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren für die HCV-Genotypen 1 (LDV/SOF [8], GLE/PIB [9]) und 4 (GLE/PIB [9]) für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Diese Ergebnisse stammen jeweils aus 1-armigen Studien. Zusammenfassend zeigt sich dort, dass unter beiden Wirkstoffkombinationen SVR12 bei $\geq 97,5\%$ der Patientinnen und Patienten erreicht wurde. Demgegenüber standen weder SUEs, noch Abbrüche wegen UEs oder Todesfälle.

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich [10]. In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 für Nutzen- und Schadenendpunkte jedoch in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und GLE/PIB in den entsprechenden 1-armigen Studien. Aus den Daten der Studie MK-5172-079 lässt sich somit kein Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Insgesamt legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: EBR/GZR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1 oder 4) | LDV/SOF oder GLE/PIB | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von EBR/GZR gemäß Fachinformation [3] jedoch nicht empfohlen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung CHC stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von EBR/GZR. Demnach wird EBR/GZR gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten von 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC mit Genotyp 1 oder 4 ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A) angewendet [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU ergibt sich die Notwendigkeit einer Intensivierung und Verbesserung der Therapie der CHC speziell für die Patientinnen und Patienten von 12 bis < 18 Jahren, um frühzeitig der HCV-assoziierten Morbidität und Mortalität sowie den damit verbundenen Folgekosten wirkungsvoll entgegenzuwirken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt | Vorgehen des pU | Anteil [%] | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---|--|------------|--------------------------|
| 1 | im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2019 pro Jahr neu gemeldete Patientinnen und Patienten im Alter ^a von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion | - | 15–25 |
| 2 | Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 | 76,7 | 11,5–19,2 |
| 3 | Patientinnen und Patienten in der GKV | 88,25 | 10–17 ^b |
| a. bezogen auf das jeweilige Meldejahr, ausschließlich Patientinnen und Patienten, für die eine Altersangabe vorliegt b. gerundete Angabe des pU auf Basis der ebenfalls vom pU angegebenen Anzahl von 10,2 bis 16,9 Patientinnen und Patienten in der GKV GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

Schritt 1: im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2019 pro Jahr neu gemeldete Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion

Der pU ermittelt die Anzahl der im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2019 pro Jahr neu gemeldeten Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [11]. Aus der Datenbank mit Datenstand vom 21.05.2021 ist die Anzahl der Meldefälle je Diagnosejahr und Altersgruppe (1-Jahres-Intervalle) zu entnehmen. Der pU bildet eine Spanne aus der niedrigsten (15 im Jahr 2019) und höchsten (25 jeweils im Jahr 2015 und 2017) Anzahl der pro Jahr neu gemeldeten Patientinnen und Patienten, für die eine Altersangabe vorliegt und die im jeweiligen Meldejahr in die Alterskategorie von 12 bis < 18 Jahren fielen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4

Der pU zieht eine S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HCV-Infektion von Sarrazin et al. (2018) [12] heran. Darin ist angegeben, dass von 318 in multizentrischen Studien behandelten Kindern und Jugendlichen 73,6 % den Genotyp 1 und 3,1 % den Genotyp 4 aufwiesen. Den Veröffentlichungszeitpunkten der Primärquellen [13-17] ist zu entnehmen, dass die Datenerhebungen vor dem Jahr 2012 erfolgten. Der pU multipliziert die Summe der Anteilswerte (76,7 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,25 % [18,19] ermittelt der pU eine Anzahl von gerundet 10 bis 17 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion

Der pU berücksichtigt ausschließlich Patientinnen und Patienten mit bekanntem Alter. Es ist jedoch zusätzlich zu berücksichtigen, dass auch ein Teil der Patientinnen und Patienten ohne Altersangabe in die Alterskategorie von 12 bis < 18 Jahren fallen kann.

Außerdem berücksichtigt der pU ausschließlich die innerhalb eines 1-Jahres-Zeitraums neu gemeldeten Patientinnen und Patienten. Dieses Vorgehen impliziert die Annahme, dass keine in Vorjahren gemeldeten Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit EBR/GZR infrage kommen. Der pU gibt in diesem Zusammenhang an, 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 ist. Es bleibt jedoch unklar, wie viele Patientinnen und Patienten aus Vorjahren noch keine Heilung erfahren haben.

Fehlende Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit CHC

Es ist unklar, welche Anzahl an Patientinnen und Patienten abzuziehen ist, bei denen eine akute HCV-Infektion statt einer CHC vorliegt und die somit nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind [3].

Noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle

Wenn man davon ausgeht, dass auch noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle von der GKV-Zielpopulation umfasst sind, so kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten entsprechend größer sein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Entwicklung der Anzahl neu identifizierter Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion insgesamt sowie für die Teilpopulation mit Genotyp 1 oder 4 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1 oder 4 benannt:

- LDV/SOF oder
- GLE/PIB

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den folgenden Abschnitten kommentiert werden.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu SOF/VEL, da diese Wirkstoffkombination vom G-BA nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde.

Für EBR/GZR berücksichtigt der pU ausschließlich die Kosten bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen, bei der keine Kombination mit RBV erfolgt. Für die vorliegende Bewertung erfolgte am 05.01.2022 eine Anfrage beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, das am 10.01.2022 mitteilte, dass EBR/GZR bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 30 kg auch in Kombination mit RBV über 16 Wochen angewendet werden kann.

Der pU schließt in seine Kostenberechnung zu LDV/SOF (Behandlungsdauer 12 Wochen) auch die Kombination mit RBV ein, die nicht in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt ist und deren zugehörige Kosten innerhalb der Spanne der Kosten von LDV/SOF (untere Grenze basierend auf Behandlungsdauer 8 Wochen, obere Grenze basierend auf Behandlungsdauer 24 Wochen) liegen. Vor diesem Hintergrund erfolgt in der vorliegenden Bewertung die Darstellung und Bewertung unter Ausschluss von LDV/SOF + RBV.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [3,20,21]. Für EBR/GZR kann die Behandlungsdauer für jugendliche Patientinnen und Patienten zusätzlich zu den vom pU veranschlagten 12 Wochen auch 16 Wochen – dann in Kombination mit RBV – betragen (siehe Abschnitt 3.2). Für LDV/SOF beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Zirrhosestatus und Genotyp 8 bis 24 Wochen. Für GLE/PIB beträgt die Behandlungsdauer in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus und Zirrhosestatus 8 oder 12 Wochen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen bei den von ihm berücksichtigten Behandlungsmodi (siehe Abschnitte 3.2 und 3.2.1) den Fachinformationen [3,20,21].

Der Verbrauch von LDV/SOF richtet sich nach dem Körpergewicht [21]. Der pU legt für seine Berechnungen ein durchschnittliches Körpergewicht von 48,8 kg für 12-Jährige und 66,7 kg für 17-Jährige gemäß des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys zugrunde [22]. Auf dieser Basis entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von LDV/SOF der Fachinformation [21].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von EBR/GZR und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bei einer Behandlung mit EBR/GZR berücksichtigt der pU der Fachinformation [3] entsprechend Kosten für Laboruntersuchungen zur Leberfunktion. Diese operationalisiert er über die Bestimmung der Alanin-Aminotransferase zu Therapiebeginn und nach 8 Wochen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für EBR/GZR Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 25 995,38 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-

Leistungen und sind als untere Grenze plausibel. Es entstehen höhere Kosten als vom pU angegeben, wenn zusätzlich eine Behandlung in Kombination mit RBV über 16 Wochen berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 3.2).

Für LDV/SOF ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 29 986,58 € bis 89 959,74 €. Die Spanne resultiert aus der zugehörigen Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) und besteht ausschließlich aus Arzneimittelkosten, welche plausibel sind.

Für GLE/PIB ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 29 986,58 € bis 44 979,87 €. Auch diese Spanne resultiert aus der zugehörigen Behandlungsdauer (siehe Abschnitt 3.2.1) und besteht ausschließlich aus Arzneimittelkosten, welche plausibel sind.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU ist die Einschränkung auf die Versorgungsanteile durch Kontraindikationen, die er korrekt gemäß der Fachinformation wiedergibt, vernachlässigbar.

Der pU geht für EBR/GZR von einem Versorgungsanteil von weniger als 1/5 aus. Laut pU ergeben sich bei einer jährlichen Behandlungsrate von ca. 16 Patientinnen und Patienten ca. 2 bis 3 Patientinnen und Patienten, die mit EBR/GZR behandelt werden könnten (siehe jedoch auch die in Abschnitt 3.1.3 beschriebene Unsicherheit der Patientenzahlen).

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

EBR/GZR wird zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg. Gemäß Fachinformation wird die Anwendung nur für die HCV-Genotypen 1 und 4 empfohlen, daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich diese betrachtet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: EBR/GZR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1 oder 4) | LDV/SOF oder GLE/PIB | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von EBR/GZR gemäß Fachinformation [3] jedoch nicht empfohlen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|---|--|---|
| EBR/GZR | Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1 oder 4 | 10–17 | Die Angabe ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheit behaftet. |
| <p>a. Angabe des pU</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GZR: Grazoprevir; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|---|---|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | |
| EBR/GZR | Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1 oder 4 | 25 994,88 | 0,50 | 0 | 25 995,38 | Die Angaben sind als untere Grenze plausibel. Es entstehen höhere Kosten, wenn zusätzlich eine Behandlung in Kombination mit RBV über 16 Wochen berücksichtigt wird. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| LDV/SOF (8 Wochen) | Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1 ohne Zirrhose ^b | 29 986,58 | 0 | 0 | 29 986,58 | Die Angaben sind plausibel. |
| LDV/SOF (12 Wochen) | Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1 oder 4 ^c | 44 979,87 | 0 | 0 | 44 979,87 | |
| LDV/SOF (24 Wochen) | Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1 oder 4, jeweils mit kompensierter Zirrhose | 89 959,74 | 0 | 0 | 89 959,74 | |
| GLE/PIB (8 Wochen) | Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1 oder 4, jeweils therapieerfahren ohne Zirrhose oder therapienaiv | 29 986,58 | 0 | 0 | 29 986,58 | |
| GLE/PIB (12 Wochen) | Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC mit Genotyp 1 oder 4, jeweils therapieerfahren mit Zirrhose | 44 979,87 | 0 | 0 | 44 979,87 | |
| <p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Behandlungsdauer von 8 Wochen kann laut Fachinformation [21] bei therapienaiven Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden.</p> <p>c. Die Behandlung ohne RBV ist für die Teilpopulation ohne Zirrhose zugelassen und kann laut Fachinformation außerdem für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [21].</p> | | | | | | |

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|-----------|
| CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLE: Glecaprevir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir | | | | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

Patienten sind anzuweisen, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, falls Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Gelbsucht oder Stuhlverfärbung auftreten. Ein Absetzen von ZEPATIER® ist in Betracht zu ziehen, wenn die Alanin-Aminotransferase (ALT)-Spiegel nachweislich das 10-Fache der oberen Normgrenze überschreiten. ZEPATIER® ist abzusetzen, wenn eine ALT-Erhöhung mit Zeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder Erhöhungen von konjugiertem Bilirubin, alkalischer Phosphatase oder der International Normalised Ratio (INR) einhergeht.

Spezifische Notfall- und Überwachungsmaßnahmen sind in der Fachinformation beschrieben.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation ZEPATIER [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Merck Sharp & Dohme. Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079) [online]. 2021. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379506>.
5. Merck Sharp & Dohme. A Phase IIb Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chro [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003006-16.
6. MSD Sharp & Dohme. Studienbericht MK-5172-079: A Phase 2b Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chronic Hepatitis C Infection (v01) [unveröffentlicht].
7. MSD Sharp & Dohme. Studienbericht MK-5172-079: A Phase 2b Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chronic Hepatitis C Infection (v02) [unveröffentlicht].
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-41_Ledipasvir-Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 18.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-33_Glecaprevir-Pibrentasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
11. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 21.05.2021]. URL: <https://survstat.rki.de>.
12. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion". Z Gastroenterol 2018; 56(7): 756-838. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0599-1320>.
13. Jara P, Hierro L, de la Vega A et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. Pediatr Infect Dis J 2008; 27(2): 142-148. <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318159836c>.
14. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41(5): 1013-1018. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.20661>.
15. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Hepatol 2010; 52(4): 501-507. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.016>.
16. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. J Hepatol 2010; 52(6): 827-831. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.028>.
17. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011; 140(2): 450-458.e1. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.047>.
18. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. GKV-Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige [online]. 2021. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2021 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.
20. AbbVie. Fachinformation Maviret [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Gilead Sciences. Fachinformation Harvoni [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermasse bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50(5-6): 659-669. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-007-0227-5>.

23. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24(2): 289-293. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.510240201>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| (grazoprevir OR MK-5172) AND (elbasvir OR MK-8742) |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| (grazoprevir* OR MK-5172 OR MK5172) AND (elbasvir* OR MK-8742 OR MK8742) |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| (grazoprevir OR MK-5172 OR MK5172 OR MK 5172) AND (elbasvir OR MK-8742 OR MK8742 OR MK 8742) |

Anhang B Ergänzende Informationen zur Studie MK-5172-079

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: EBR/GZR

| Studie | EBR/GZR |
|--|------------------------|
| Charakteristikum | N = 22 |
| Kategorie | |
| Studie MK-5172-079 | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 14,1 (1,9) |
| Geschlecht [w / m], % | 50 / 50 |
| Abstammung, n (%) | |
| weiß | 21 (95,5) |
| andere | 1 (4,5) |
| HCV-Genotyp, n (%) | |
| 1 | 21 (95,5) ^a |
| 1a | 16 (72,7) |
| 1b | 5 (22,7) |
| 4 | 1 (4,5) |
| 4d | 1 (4,5) |
| Leberzirrhose, n (%) | |
| ja | 0 (0) ^a |
| nein ^b | 22 (100) ^a |
| HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [I.E./ml], n (%) | |
| ≤ 800 000 | 12 (54,5) |
| > 800 000 | 10 (45,5) |
| Vorbehandlung, n (%) | |
| therapienaiv | 14 (63,3) |
| vorbehandelt ^c | 8 (36,4) |
| Therapieabbruch, n (%) | 0 (0) |
| Studienabbruch, n (%) | 0 (0) |
| a. eigene Berechnung | |
| b. Keine Zirrhose in der körperlichen Untersuchung festgestellt oder METAVIR-Score [23] F0 bis F2 bestimmt durch Elastografie (FibroScan) oder Biopsie. | |
| c. Vorbehandlung mit (Peg-)Interferon mit oder ohne Ribavirin | |
| EBR: Elbasvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; I.E.: Internationale Einheit; GZR: Grazoprevir; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der in die Alterskohorte eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; w: weiblich | |

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, 1-armige Studie: EBR/GZR

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | EBR/GZR | |
|---|---------|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| Studie MK-5172-079 | | |
| Mortalität | | |
| Gesamt mortalität ^a | 22 | 0 (0) |
| Morbidität | | |
| SVR12 ^b | 22 | 22 (100) |
| SVR24 ^b | 22 | 22 (100) |
| Nebenwirkungen | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 22 | 18 (81,8) |
| SUEs | 22 | 1 (4,5) |
| Abbruch wegen UEs | 22 | 0 (0) |
| <p>a. wurde über UEs erfasst</p> <p>b. ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom</p> <p>EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl der in die Alterskohorte eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; SVR24: anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende; UE: unerwünschtes Ereignis;</p> | | |

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Sauter, Gerd | ja | nein | nein | nein | nein | ja | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?