

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir
Neues Anwendungsgebiet: chronische
Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahren

Berlin, den 9. März 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Elbasvir/Grazoprevir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahren) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1293,

Auftrag: A21-143, Version 1.0, Stand: 11.02.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5220/2021-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Elbasvir-Grazoprevir-D-745.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-11-15-D-745:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/755/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	5
Bewertung der AkdÄ	5
Eingereichte Studien	5
Endpunkte	6
Bewertung der AkdÄ	7
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Bewertung der AkdÄ	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Die Fixkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) wurde im Juli 2016 in Europa zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen zugelassen. Beide Wirkstoffe sind direkt antiviral aktiv, weisen aber unterschiedliche Wirkmechanismen und sich nicht überlappende Resistenzprofile auf. EBR ist ein Inhibitor des HCV-Proteins NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Zusammenbau des Virions erforderlich ist. GZR ist ein Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-kodierten Polyproteins notwendig und daher für die Virusreplikation essenziell ist (1).

Die Kombination ist nur bei einer CHC vom Genotyp (GT) 1a, 1b oder 4 ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Child A) indiziert. Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen, bei CHC vom GT1a kann auch über 16 Wochen in Kombination mit Ribavirin (RBV) behandelt werden, und zwar zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von mehr als 800.000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (RAV: Resistance-associated variant), die die EBR-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern. Auch bei einer CHC vom GT4 kann die Behandlung auf 16 Wochen zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens bei einer Ausgangsviruslast von mehr als 800.000 IE/ml verlängert werden. RBV soll gewichtsadaptiert dosiert und auf zwei Dosen pro Tag verteilt gegeben werden (1).

Die Indikation von EBR/GZR wurde 2021 erweitert. Es ist jetzt auch für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg zur Behandlung der CHC zugelassen (2). Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Ribavirin mit direkt wirkenden Virustatika sind bei dieser Patientengruppe bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor (3). Die Indikationserweiterung ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens der Nutzenbewertung.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, 2.2, S. 6]

Tabelle 1: 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
Erläuterungen. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Die ZVT 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 (1) jedoch nicht empfohlen. CHC: chronische Hepatitis C; EBR: Elbasvir; GLE: Glecaprevir; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir	

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Die Kombinationen (Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) werden bei CHC mit GT1 und 4 in den aktuellen Leitlinien empfohlen (4;5); aber auch Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) wird in Leitlinien als wirksam beschrieben (6;7). Diese Kombination wäre nach Auffassung der AkdÄ eine weitere Option für die ZVT.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt weder zum Vergleich von EBR/GZR mit der vom G-BA festgelegten ZVT noch zu der seiner Ansicht nach ebenfalls geeigneten Kombination SOF/VEL randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) vor. RCT zu EBR/GZR bei Jugendlichen, die Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs sein könnten, werden vom pU ebenfalls nicht vorgelegt. Zudem ergibt eine Nachrecherche des IQWiG keine weiteren geeigneten RCT.

Als Information für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit EBR/GZR stellt der pU aus der Alterskohorte 1 der einarmigen Studie MK-5172-079 Ergebnisse für 22 Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer CHC dar.

Auf Basis der von ihm vorgelegten Ergebnisse beansprucht der pU in seinem Dossier keinen Zusatznutzen für EBR/GZR.

Eingereichte Studien

In der vom pU vorgelegten einarmigen Studie MK-5172-079 erhalten die Patienten eine Kombination aus 50 mg EBR + 100 mg GZR über zwölf Wochen (8;9). [IQWiG Dossierbewertung, 2.3, S. 6]

Die Alterskohorte I umfasst 22 Kinder und Jugendliche mit einer GT1- (95,5 %) oder GT4-Infektion (4,5 %). 63,3 % sind therapienaiv, 36,4 % sind vortherapiert (Interferon-basierte Therapien). Bei keinem liegt eine Leberzirrhose vor.

Die Patienten werden über mindestens 24 Wochen nachverfolgt. Das ist für die Bewertung des virologischen Ansprechens ausreichend.

Es ist unklar, bei wie vielen Studienteilnehmern mit GT1a und GT4 eine Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml vorliegt (insgesamt bei 45,5 %). Bei diesen soll laut den Angaben in der Fachinformation eine Therapiedauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden, was aber in der Studie MK-5172-079 nicht der Fall war.

Endpunkte

Der pU stellt Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dar (siehe Tabelle 2). Daten zu den ZVT fehlen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 24, Tab. 11]

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – Non-RCT, einarmige Studie: EBR/GZR

Studie	N	EBR/GZR
Endpunktkategorie		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Studie MK-5172-079		
Mortalität		
Gesamtmortalität ^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)

Erläuterungen

a. wurde über UEs erfasst.

b. ausreichend valides Surrogat für die patientenrelevanten Endpunkte Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom.

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.

Bewertung der AkdÄ

In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Studie MK-5172-079 für Nutzen- und Schadenendpunkte in derselben Größenordnung wie diejenigen der ZVT LDV/SOF und GLE/PIB in den korrespondierenden einarmigen Studien. In allen Studien wurde ein dauerhaftes virologisches Ansprechen zwölf Wochen nach Therapieende bei $\geq 97,5\%$ der Patienten erzielt und es traten weder Todesfälle noch Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf (10;11). Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist nur in der Studie zu EBR/GZR aufgetreten (Handfraktur, die aber als nicht therapiebedingt eingestuft wurde).

Die Nutzen-Risiko-Relation der Kombination EBR/GZR erscheint im naiven, indirekten Vergleich so effektiv und verträglich wie die Kombinationen LDV/SOF und GLE/PIB. Wegen der geringen Patientenzahlen und des naiven, indirekten Vergleichs sind aber keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber den ZVT LDV/SOF und GLE/PIB möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung der AkdÄ

EBR/GZR bietet für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer CHC eine weitere Therapieoption für die GT1a, 1b und 4. Folgende Aspekte könnten für den Einsatz der Kombination klinisch relevant sein: [IQWiG Dossierbewertung, 2.5, S. 9]

- zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten
- wahrscheinlich hohe Heilungsraten von bis zu 100 % (SVR12, anhaltendes virologisches Ansprechen zwölf Wochen nach Behandlungsende) über alle untersuchten Genotypen
- nach bisherigen Erfahrungen bei Erwachsenen hohe Resistenzbarriere (keine Notwendigkeit zur Resistenztestung)

Nachteile sind:

- fehlende pangenotypische Wirksamkeit im Vergleich zu LDV/SOF (ausgenommen GT2), GLE/PIB und SOF/VEL.
- kann anders als LDV/SOF und auch SOF/VEL nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) eingesetzt werden (6;7;12-14).

Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG, dass sich anhand der vorgelegten einarmigen Studie MK-5172-079 für die Fragestellung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der ZVT bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer CHC ableiten lässt.

Für das IQWiG ist die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis einarmiger Studien beim Vorliegen von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur ZVT unter bestimmten Bedingungen zwar möglich. Auch diese liegen hier aber nicht vor.

Fazit

Die AkdÄ sieht für die Wirkstoffkombination EBR/GZR übereinstimmend mit dem IQWiG nach den Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung für die Fragestellung **keinen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

Dass mit EBR/GZR eine weitere Therapieoption für eine RBV-freie Behandlung der CHC (GT 1 und 4 mit/ohne kompensierte Zirrhose) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Verfügung steht, die auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann, ist aus klinischer Sicht zu begrüßen.

Literaturverzeichnis

1. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2021.
2. Europäische Kommission: Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. Oktober 2021 bis 31. Oktober 2021: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2021:478:FULL&from=EN>. (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). Amtsblatt der Europäischen Union 2021; 64: C 478/1-478/7 2021.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Rebetol® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen". Stand: Oktober 2021.
4. Yu ML, Chen PJ, Dai CY et al.: 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: Part (II) special populations. J Formos Med Assoc 2020; 119: 1135-1157.
5. Indolfi G, Fischler B, Gonzalez-Peralta RP et al.: Comparison of recommendations for treatment of chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: a position paper of the federation of international societies of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70: 711-717.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Addendum "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion": https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-012addl_S3-Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_Addendum_2020-11.pdf (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). AWMF-Register-Nummer: 021/012, Stand: Juni 2020.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion": https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). AWMF-Register-Nummer: 021/012, Stand: März 2018.
8. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003006-16. Letzter Zugriff: 23. Februar 2022.
9. European Medicines Agency (EMA): Zepatier® – Elbasvir/Grazoprevir: EPAR (Assessment Report, CHMP extension of indication variation assessment report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zepatier-h-c-004126-ii-0029-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). EMA/564993/2021, Procedure No. EMEA/H/C/004126/II/0029. 16. September 2021.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Geltende Fassung 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): https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15_Geltende-Fassung_Ledipasvir-Sofosbuvir_nAWG_D-304.pdf (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). Berlin, 15. Februar 2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Geltende Fassung 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 - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre): https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17_Geltende-Fassung_Glecaprevir-Pibrentasvir_nAWG_D-441.pdf (letzter Zugriff: 23. Februar 2022). Berlin, 17. Oktober 2019.

12. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten". Stand: Juni 2021.
13. Gilead Sciences Ireland UC: Fachinformation "Harvoni® 90 mg/400 mg, 45 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: August 2021.
14. Gilead Sciences Ireland UC: Fachinformation "Epclusa® 400 mg/100 mg, 200 mg/50 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2022.