

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	22. September 2014
Stellungnahme zu	Simeprevir, Nr. 239, A14-18, Version 1.0, 28.08.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Allgemeine Aspekte</u></p> <p>Häufigkeit und Verlauf der chronischen Hepatitis C (CHC)</p> <p>Für die Pathogenese der CHC ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser.</p> <p>Die Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV) führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Infektion und bei einem relevanten Teil der chronisch Infizierten zu einer zunehmenden Fibrose bis zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des hepatozellulären Karzinoms und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. CHC ist damit Ursache relevanter Morbidität und Mortalität.</p> <p>Die Inzidenz dem Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeter CHC betrug n = 5004 (Erstdiagnosen) im Jahr 2012 (1). In der GKV-Zielpopulation ist von 135.442 bis 374.724 erwachsenen Versicherten mit CHC auszugehen (s. IQWiG-Dossierbewertung Simeprevir Nr. 239, A14-18, 1.0).</p> <p>Bedeutung der Sustained Virological Response (SVR) als Therapieziel</p> <p>Das Erreichen einer SVR bedeutet für Patienten mit CHC einen direkten therapeutischen Nutzen durch die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation und Infektiosität:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das Erreichen einer SVR beendet die Einschränkungen des Soziallebens, einschließlich des Sexuallebens welche aus der Infektiosität der Hepatitis C resultieren (2–4).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Das Erreichen einer SVR beendet die psychische Belastung Erkrankter, welche aus dem Wissen um mögliche lebensverkürzende Folgen der Erkrankung resultiert (2–4).</p> <p>Das Erreichen einer SVR bewirkt damit einen direkten patientenrelevanten Nutzen. Die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation eliminiert den Auslöser von Zirrhose, hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Leberversagen. Die grundsätzlich wünschenswerte Validierung von SVR als Surrogatparameter für die Folgen der CHC durch prospektive randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) ist nicht durchführbar, denn:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Es ist ethisch nicht vertretbar, aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen Patienten die Beendigung der schwerwiegenden Infektionskrankheit und die Beseitigung der mit dieser unmittelbar verbundenen Symptome der Erkrankung vorzuenthalten, um SVR als Surrogatparameter zu validieren.2. Patienten würden RCTs nicht akzeptieren, wenn dies den Verzicht auf das Erreichen einer SVR impliziert. <p>Prospektive Kohortenstudien sind und bleiben deshalb die bestmögliche Evidenz für die Validierung des Surrogatparameters SVR.</p> <p>Die Metaanalyse von Singal et al. 2010 (5) analysiert die bis Ende 2008 vorliegenden, qualitativ hochwertigen Kohortenstudien zur Validierung von SVR: Vier prospektive und 22 retrospektive Studien zeigen eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose. Weitere, nach 2008 publizierte Studien von Morgan et al. 2010 (6) und Backus et. al 2011 (7) sowie Innes et al. 2011 (8) und Maruoka et al. 2012 (9) bestätigen diese Ergebnisse.</p> <p>Das IQWiG verweist bzgl. der SVR auf die Ausführungen zur frühen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung von Telaprevir und Boceprevir und berücksichtigt nicht danach publizierte Evidenz, welche die Einschätzung der AkdÄ stützt:</p> <p>Van der Meer et al. 2012 (10) haben für Patienten mit Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose (n = 530) bei einer Beobachtungszeit von im Mittel 8,4 Jahren zeigen können, dass SVR assoziiert war mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio [HR] 0,26; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,14–0,49; p < 0,001) und einem reduzierten Risiko für leberbezogene Mortalität und Transplantation (HR 0,06; 95 % CI 0,02–0,19; p < 0,001).</p> <p>McCombs und Mitarbeiter 2014 (11) haben in einer Kohortenstudie (n = 28.769) zeigen können, dass das Erreichen von SVR das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Hepatitis C um 45 % reduziert.</p> <p>Dieperink et al. 2014 (12) haben in einer retrospektiven Analyse gezeigt, dass bei CHC das Erreichen von SVR die Mortalität (HR 0,47; 95 % CI 0,26–0,85; p = 0,012) und die leberassoziierte Mortalität senkt (HR 0,23; 95 % CI 0,08–0,66; p = 0,007).</p> <p>Das Erreichen einer SVR ist daher als patientenrelevanter Nutzen sowie als valides Surrogat sowohl bezüglich der Verringerung des Risikos für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, als auch bezüglich der Verringerung der leberbezogenen und Gesamt-Mortalität anzusehen.</p> <p>Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und des Scottish Medicines Consortium (SMC).</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass SVR als nicht formal validierter Surrogatparameter nach der Methodik des IQWiG grundsätzlich <u>keine</u> Quan-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tifizierung des Nutzens erlaubt, was die vergleichende Bewertung von Therapieansätzen der CHC erschwert.</p> <p>Bisherige Therapie der chronischen Hepatitis C</p> <p>Für die Behandlung der CHC stehen – unabhängig vom Genotyp (GT) – pegyliertes Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) zur Verfügung. Im Jahr 2011 wurden die Proteaseinhibitoren Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TEL) in Deutschland zur Behandlung der Hepatitis C beim GT 1 zugelassen. Diese werden nur in Kombination mit PEG-IFN und RBV eingesetzt.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Alle bisherigen Behandlungsregime sind durch erhebliche Nebenwirkungen belastet, welche sich in den nebenwirkungsbedingten Abbruchraten der Therapien von > 10 % widerspiegeln.2. Die Erfolgsraten (SVR) der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) liegen in Abhängigkeit von HCV, Genotyp und Prognoseparametern zwischen 32 % und 77 % ((13), S. 118).3. Für Patienten nach erfolgloser Therapie der CHC führt die Wiederholung der ZVT nur bei einem Teil der Patienten zu einer SVR. SVR-Raten der Re-Therapie bei Therapieversagern liegen für Non-Responder zwischen 9 % und 41 % und für Relapse-Patienten zwischen 24 % und 83 % je nach Genotyp und prognoserelevanten Patientenfaktoren. <p>Bisher nicht oder nicht erfolgreich behandelbare Patienten mit CHC</p> <p>Nur für einen Teil der CHC Patienten bietet die bisher verfügbare Therapie eine Behandlungsoption: Maasoumy und Mitarbeiter fanden, dass von 208 CHC Patienten mit GT 1 103 wegen Kontraindikationen gegen eine Tripletherapie (PEG-IFN, RBV, TEL oder BOC) nicht behandelt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden konnten (14).</p> <p>McCombs und Mitarbeiter 2014 (11) fanden, dass von 28.769 CHC-Patienten 24,3 % mit Interferon (IFN) behandelt wurden.</p> <p>Bei den mit ZVT behandelten Patienten blieb die Behandlung bei 23–68 % ohne Erfolg.</p> <p>Der relevante Anteil von CHC-Patienten, der mit den bisher verfügbaren Therapien nicht oder nicht erfolgreich behandelt werden kann, unterstreicht den Bedarf an weiteren neuen therapeutischen Optionen für CHC.</p> <p>Die Zulassung von Simeprevir (SIM) stellt nach dem in seinem Zusatznutzen bereits bewerteten Sofosbuvir (SOF) eine Erweiterung des Behandlungsspektrums der Genotypen 1 und 4 der CHC-Infektion dar.</p> <p>SIM ist ein spezifischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Serinprotease des HCV, eines Schlüsselenzyms für die HCV-Replikation. SIM wird in Kombination mit weiteren Arzneimitteln für die Behandlung der CHC eingesetzt.</p> <p>Mit SIM ist das Erreichen einer SVR durch eine IFN-freie Behandlung möglich. In Anbetracht der belastenden Nebenwirkungen von IFN und der Anwendungseinschränkung durch Kontraindikationen für IFN könnte dies einen wesentlichen Fortschritt der Therapie darstellen.</p> <p>Damit würde sich eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Kontraindikationen gegen bzw. Unverträglichkeit von IFN eröffnen.</p> <p>Auch die signifikant und klinisch relevant niedrigere Rate von nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen unter IFN-freien SIM-Regimen im Vergleich zu IFN enthaltenden Therapieregimen ist ein Hinweis auf eine deutlich bessere Verträglichkeit von SIM im Vergleich zu IFN.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten wissenschaftlicher Studien zur Kombination von SIM mit weiteren, zum Teil noch nicht zugelassenen direkten antiviralen Mitteln (DAA) legen den Schluss nahe, dass der wesentliche Nutzen von SIM in der IFN-freien Kombinationstherapie mit einem oder mehreren DAA liegen wird.</p> <p>Die Zulassung von SIM und die erwarteten Neuzulassungen weiterer DAA beeinflussen bereits jetzt den therapeutischen Algorithmus im Versorgungsalltag, da sich Patienten und Behandler in Fällen nicht dringlicher Behandlungsindikation häufig dafür entscheiden, auf eine IFN-basierte Therapie zugunsten zukünftiger IFN-freier Behandlungsoptionen zu verzichten.</p> <p><u>Grenzen der vorliegenden Nutzenbewertung von SIM</u></p> <p>Die im Folgenden gemachten Kommentare zum Zusatznutzen von SIM im Vergleich zur ZVT beziehen sich auf den Zeitpunkt der Markteinführung von SIM und berücksichtigen nicht die Studien zu SIM in Kombination mit zu diesem Zeitpunkt nicht als Arzneimittel in Deutschland zugelassenen oder noch nicht durch in ihrem Nutzen bewerteten Wirkstoffen (NS5A-Inhibitoren Ledipasvir bzw. Daclatasvir).</p> <p>Verfahrensbedingt kann die Bewertung des <i>zukünftigen Potenzials</i> von SIM nicht innerhalb des aktuellen Verfahrens der frühen Nutzenbewertung erfolgen.</p> <p>Da das vorliegende Gutachten des IQWiG diese Daten noch nicht berücksichtigen konnte, kann es den aktuellen Zusatznutzen von SIM nicht adäquat beurteilen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Vorschlag:</u> Aus den oben angeführten Gründen vertritt die AkdÄ die Auffassung, dass eine Neubewertung des Zusatznutzens von SIM durch den G-BA in 12 Monaten erfolgen sollte, um seinen Stellenwert als Kombinationspartner neuer DAA gegen CHC zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Tab. 2, S. 4; 2.9.1., S. 130	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die AkdÄ hat in Ihrer Stellungnahme zur frühen Nutzenbewertung von SOF bereits darauf hingewiesen, dass es inkonsistent ist, für therapienaive Patienten mit CHC-Infektion durch GT 1 mit Leberzirrhose ausschließlich die duale Therapie mit PEG-IFN und RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen, da der G-BA in seinem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung den Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von TEL und BOC nicht auf Patienten ohne Zirrhose beschränkt (15).</p> <p>Bei therapienaiven Patienten mit GT 1 und bei Relapse-Patienten mit GT 1 wäre auch eine Bewertung von SIM gegenüber einer Tripletherapie mit TEL oder BOC möglich gewesen. Insbesondere unter der Prämisse der Zugehörigkeit von TEL und BOC zur Klasse der N3/4-Proteasehemmer.</p> <p>Bei therapienaiven Patienten mit GT 1 wäre nach dem heutigen Stand der Wissenschaft und dem Beschluss des G-BA vom 17.07.2014 zur Nutzenbewertung von SOF (16) auch ein Vergleich von SIM mit SOF + PEG-IFN/RBV möglich gewesen. Der G-BA hat bei dieser Patientengruppe für die Tripletherapie einen Anhalt für einen Zusatznutzen gegenüber der dualen Therapie oder einer Therapie mit BOC oder TEL + PEG-IFN/RBV festge-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>legt.</p> <p>Bei Patienten mit GT 1 und GT 4 und Unverträglichkeit/Kontraindikation für IFN besteht gemäß Zulassung für SOF die Möglichkeit einer Therapie mit SOF und nur RBV. Da für diese Patienten keine adäquaten Therapiealternativen vorliegen (und unter best supportive care keine Therapieerfolge im Sinne einer Viruselimination zu erwarten sind), wäre ein Vergleich von SIM zu SOF + RBV sinnvoll, auch wenn die Erfolge der Kombination SOF + RBV bisher nicht hinreichend belegt sind.</p> <p>Für einen Vergleich zwischen IFN-haltigen Regimen mit SOF oder mit SIM liegen keine Daten für einen direkten Vergleich vor, dieser wäre nur indirekt möglich. Dieser wäre sinnvoll, da SIM/PEG-IFN/RBV u. a. aufgrund primärer und sekundärer Resistenzen nur für einen geringeren Anteil der CHC-GT-1-Patienten eine Alternative zu SOF/PEG-IFN/RBV wäre.</p> <p>Wie in der Stellungnahme der AkdÄ zur frühen Nutzenbewertung von SOF ausgeführt, werden Therapieschemata mit IFN bei der CHC zukünftig kaum noch eingesetzt werden (15). Der Zulassungsstatus der verfügbaren neuen DAA lässt aber derzeit eine ZVT ohne IFN nur für die genannte Subgruppe der Patienten mit GT 1 und GT 4 zu. So lauten auch die aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS) (Stand: Juni 2014), die SOF in Kombination mit RBV und PEG-IFN als Therapiestandard</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nennen, gleichzeitig aber auch auf die zulassungsbedingten Einschränkungen (IFN-Unverträglichkeit in Kombination mit dringlicher Therapieindikation) verweisen (17).</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <p>Bei therapienaiven Patienten mit GT 1 und Relapse bei GT 1 sollte auch eine Bewertung von SIM gegenüber der Tripletherapie SOF + PEG-IFN/RBV) durchgeführt werden.</p> <p>Bei Patienten mit GT 1 und GT 4 und Unverträglichkeit/Kontraindikation für IFN sollte eine Bewertung von SIM gegenüber SOF + RBV durchgeführt werden.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, 2.3.1., S. 19; 2.4.1., S. 64; 2.5.1, S. 96; 2.6.1., S. 124; 2.7.1.,	<p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in seiner Dossierbewertung die Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 (für therapienaive Patienten mit GT 1), PROMISE (für Relapse-Patienten mit GT 1) und ATTAIN (für Non-Responder mit GT 1).</p> <p>Für Patienten mit GT 1 und HIV-Koinfektion und für Patienten mit GT 4 liegen keine randomisierten Studien vor. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) führt für eine orientierende qualitative Abschätzung des Zusatznutzens gegenüber einer dualen Therapie zwei aktuelle prospektive unkontrollierte Studien an (TMC435 für GT 1 mit HIV-Koinfektion und RESTORE für GT 4). Der pU führt hierbei keine formalen indirekten Vergleiche mit historischen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 126	<p>Kontrollen durch, sondern diskutiert die Ergebnisse von TMC435 und RESTORE lediglich in Form einer Synopsis mit früheren Ergebnissen einer dualen Therapie bei Patienten mit GT 1 und HIV-Koinfektion und bei Patienten mit GT 4. Für diese Synopsis führt der pU zur dualen Therapie keine systematische Literaturrecherche durch, sondern nur eine orientierende Sichtung. Das IQWiG hält diese Auswertungen für nicht weiter relevant und kommentiert sie in seiner Dossierbewertung nicht. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an.</p> <p>Für Patienten mit CHC und GT 1 oder GT 4 (therapienaiv oder therapieerfahren), die dringenden Behandlungsbedarf haben, aber für IFN nicht geeignet sind oder dieses nicht vertragen, legt der pU die Daten der randomisierten COSMOS-Studie vor. Diese vergleicht SIM + SOF mit SIM + SOF + RBV und lässt damit keine Aussagen zur Wirksamkeit von SIM zu. Aus diesen und weiteren Gründen berücksichtigt das IQWiG die Studie in seiner Bewertung nicht und kommentiert COSMOS lediglich im Anhang A der Dossierbewertung. Die AkdÄ schließt sich dem Vorgehen des IQWiG an.</p> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien erscheinen durchweg adäquat.</p> <p>Bei den Studien PILLAR, QUEST-1, QUEST-2, PROMISE und ATTAIN handelt es sich um randomisierte kontrollierte Parallelgruppenstudien, bei PILLAR, QUEST-1, QUEST-2 und PROMISE</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter Mitführung eines Placeboarmes, bei ATTAIN um eine Verumkontrolle.</p> <p>Die Behandlungsdauer mit SIM betrug in den placebo-kontrollierten Studien 12 Wochen. Die Gabe von PEG-IFN und RBV in den SIM-Armen erfolgte responseadaptiert über 24 oder 48 Wochen. In den Kontrollarmen erhielten die Patienten die duale Therapie mit PEG-IFN und RBV jeweils über 48 Wochen, ohne Adaptation der Therapiedauer an die Response.</p> <p>In der Studie mit TEL-Kontrolle (ATTAIN) erhielten die Patienten SIM bzw. TEL über 12 Wochen und PEG-IFN plus RBV über 48 Wochen (ohne Adaptation an die Response).</p> <p>Die Therapiezeiten entsprechen jeweils den Zulassungen. De facto werden die Patienten in den SIM-Armen jedoch länger (bis zu 14 % der Patienten) und in den Kontrollarmen kürzer behandelt (bis zu 28 %) als es der Zulassung entspricht. Diese Problematik wird vom IQWiG in der Dossierbewertung thematisiert und adäquat berücksichtigt (Reduktion der Ergebnissicherheit bzgl. Nutzenaspekte, kein negativer Einfluss auf Ergebnissicherheit für Endpunkte zur Verträglichkeit).</p> <p>In der Dossierbewertung durch das IQWiG und vom pU wurden nur die Studienarme mit der zulassungskonformen Dosierung von 1 x 150 mg SIM ausgewertet.</p> <p>In den Studien ist jeweils die SVR primäres Kriterium – in PILLAR</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach 72 Wochen (SVR 72), in den übrigen nach 12 Wochen (SVR 12).</p> <p>Das IQWiG wertet dagegen die SVR 24 aus, die es als einen ausreichend validen patientenrelevanten Endpunkt ansieht und die in den Studien als sekundärer Endpunkt erhoben wird. Dies entspricht dem Vorgehen bei der Bewertung von SOF. Lediglich bei ATTAIN verwendet das IQWiG die SVR 12, da Daten zur SVR 24 nicht vorliegen.</p> <p>Nach einer umfangreichen Analyse unter Beteiligung der FDA kann die SVR 12 als ausreichend prädiktiv für die SVR 24 angesehen werden (18) (die noch bis vor einigen Jahren als Zeitpunkt zur Erfassung des virologischen Ansprechens üblich war).</p> <p>Für die SVR 24 ist gut dokumentiert, dass bei > 99 % der Patienten langfristig keine Virusreplikation mehr nachweisbar ist, d. h. die chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus beendet wurde (19;20).</p> <p>Die Analyse von 13.599 Patienten (darunter 11.730 mit HCV-GT-I-Infektion), die eine SVR 12 erreichten, zeigt einen positiven prädiktiven Wert von 98 % von SVR 12 für SVR 24 (18). SVR 12 ist daher ein adäquater Endpunkt für die Bewertung des Therapieerfolges in der Behandlung der Hepatitis C.</p> <p>Das IQWiG analysiert in der Dossierbewertung weitere patientenrelevante Endpunkte zum Nutzen und Schaden von SIM gegen-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über der ZVT, die teils vom pU im Modul 4 nicht adressiert und dann aus dem Studienbericht extrahiert werden. Die hierbei berücksichtigten Endpunkte – einschließlich der ggfs. eingesetzten Messinstrumente für Symptomausprägungen – sind adäquat.</p> <p>Die vom IQWiG in der Dossierbewertung verwendeten statistischen Verfahren sind adäquat und in sich konsistent. Die Bewertungsverfahren entsprechen den im Methodenpapier beschriebenen Algorithmen.</p> <p>Die Zusammensetzung der Patientenpopulationen in den Studien erscheint repräsentativ und ist der Dossierbewertung transparent zu entnehmen. Vor allem erscheint die vom pU und IQWiG vorgenommene Aufteilung der Patienten mit GT 1 und Therapieerfahrung in solche mit Relapse und solche mit Non-Response sinnvoll (die vom G-BA bei der Festlegung der ZVT so nicht vorgenommen wurde).</p> <p>Die Bewertung betrachtet folgende Fragestellungen separat:</p> <p>1a: GT 1 therapienaiv vs. duale Therapie</p> <p>1b: GT 1 Relapse vs. duale Therapie</p> <p>1c: GT 1 Non-Response vs. TEL+PEG-IFN+RBV</p> <p>1d: GT 1 mit HIV-Koinfektion vs. duale Therapie</p> <p>2: GT 4 therapienaiv und therapieerfahren vs. duale Therapie</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die innerhalb dieser Fragestellung betrachteten Subgruppen sind klinisch relevant; Patientencharakteristika, die nach derzeitiger Kenntnis einen Einfluss auf das Outcome haben können (genetische Varianten etc.), sind in der Dossierbewertung des IQWiG berücksichtigt.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, 2.3.2.1., S. 30; 2.4.2.1., S. 71; 2.5.2.1., S. 103; 2.9.2.9.4, S. 159	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG sieht in der SVR einen patientenrelevanten Endpunkt, der aus methodischen Gründen aber keine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt.</p> <p>Die AkdÄ sieht, wie einleitend dargestellt, in der SVR einen validen Surrogatparameter und patientenrelevanten Endpunkt, der eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglicht.</p> <p>a.) Nutzen</p> <p>Im Folgenden sind die IQWiG-Bewertungen für die einzelnen Fragestellungen für die Endpunkte zu <u>Nutzenaspekten</u> aufgeführt. Die Ableitung der Bewertungen erfolgt strikt und konsistent nach dem IQWiG-Methodenpapier 4.1. Abweichungen von dem Bewertungs-Algorithmus sind nicht erkennbar.</p> <p>Aus der abweichenden Bewertung des SVR durch die AkdÄ ergeben sich für einzelne Endpunkte andere Einstufungen hinsichtlich des Zusatznutzens. Diese sind nachfolgend ge-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kennzeichnet.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Laut Dossierbewertung durch das IQWiG bei allen Fragestellungen kein Vorteil von SIM vs. ZVT – bei Fragestellungen 1d und 2 wegen Fehlens relevanter Daten.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1a: Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus und für solche mit IL28B-Genotyp CT/TT – basierend vor allem auf der Verbesserung der SVR 24 um gemittelt etwa 35 %, einen Anhalt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Q80K-Polymorphismus in Form einer Verbesserung der SVR 24 (heterogen um 0–30 %). <p>Die AkdÄ stimmt nicht zu und sieht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Patienten ohne Q80K-Polymorphismus und bei Patienten mit IL28B-Genotyp CT/TT sowie keinen Zusatznutzen bei Patienten mit Q80K-Polymorphismus.</p> <p>Kein Zusatznutzen bei IL28B-Genotyp CC.</p> <p>Die AkdÄ stimmt zu.</p> • Fragestellung 1b: 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen basierend auf der Verbesserung der SVR 24 um gut 40 %. Keine Effektmodifikatoren.</p> <p>Die AkdÄ stimmt nicht zu und sieht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1c: Zusatznutzen bezüglich SVR 24 nicht belegt, auch für keine Subgruppe. • Fragestellung 1d: Zusatznutzen nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. • Fragestellung 2: Zusatznutzen nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1a: Untersucht wurde Gesundheitszustand über EQ-5D. Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten bis 45 Jahre und für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus. • Fragestellung 1b: 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Untersucht wurde der Gesundheitszustand über EQ-5D. Anhalt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Frauen, GT 1b und Patienten ohne Q80K-Polymorphismus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1c: Untersucht wurde Gesundheitszustand über EQ-5D. Zusatznutzen nicht belegt, auch für keine Subgruppe. • Fragestellung 1d: Zusatznutzen nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. • Fragestellung 2: Zusatznutzen nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. <p><u>Depression und Fatigue</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1a: Anhalt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hinsichtlich Fatigue (über FSS gemessen) für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus und für Patienten mit Metavir-Score F0–F2. • Fragestellung 1b: Anhalt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hinsichtlich Fatigue für Frauen. 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1c: Zusatznutzen für Depression und Fatigue nicht belegt. • Fragestellung 1d: Zusatznutzen nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. • Fragestellung 2: Zusatznutzen nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. <p>b.) Schaden</p> <p>Im Folgenden sind die IQWiG-Bewertungen für die einzelnen Fragestellungen für die Endpunkte zu <u>Schadensaspekten</u> aufgeführt. Die Ableitung der Bewertungen erfolgt strikt und konsistent nach dem IQWiG-Methodenpapier 4.1. Abweichungen von dem Bewertungsalgorithmus sind nicht erkennbar.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>Laut Dossierbewertung durch das IQWiG liegt bei allen Fragestellungen kein Vorteil von SIM vs. der ZVT – bei Fragestellungen 1d und 2 wegen Fehlens relevanter Daten – vor.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1a: Hinweis für nicht quantifizierbaren geringeren Schaden für Patien- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten mit Metavir-Score F3–F4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1b: Hinweis für gering geringeren Schaden bei Männern. • Fragestellung 1c: Hinweis für erheblich geringeren Schaden, keine Effektmodifikatoren. Reduktion der Rate an SUE im Studienkollektiv: 5,8 % unter SIM + PEG-IFN + RBV vs. 14,1 % unter ZVT. • Fragestellung 1d: Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. • Fragestellung 2: Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1a (Pruritus, Ausschlag): Geringerer oder größerer Schaden für spezifische UE nicht belegt. • Fragestellung 1b (Ermüdung (Fatigue), grippeähnliche Erkrankung, Dyspnoe, SOC Augenerkrankungen): 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinweis für beträchtlich geringeren Schaden hinsichtlich Augenerkrankungen. Reduktion der Rate im Studienkollektiv: 10,8 % unter SIM + PEG-IFN + RBV vs. 21,8 % unter ZVT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1c (Erkrankungen der Haut (SOC), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Anämie (sowohl als UE als auch als SUE): <p>Hinweis für beträchtlich geringeren Schaden bzgl. schwerwiegende Anämien (0,5 % vs. 4,2 %) und auf einen jeweils gering geringeren Schaden bzgl. Hauterkrankungen (54,4 % vs. 70,8 %) und Gastrointestinalerkrankungen (48,5 % vs. 64,1 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1d: Geringerer oder größerer Schaden für spezifische UE nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. • Fragestellung 2: Geringerer oder größerer Schaden für spezifische UE nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. <p><u>Therapieabbruch aufgrund von UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1a: Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt. • Fragestellung 1b: 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1c: Hinweis für beträchtlich geringeren Schaden bei Patienten zwischen 45 und 65 Jahren. Reduktion der Abbrüche wegen SUE im Studienkollektiv: 4,8 % unter SIM + PEG-IFN + RBV vs. 14,1 % unter ZVT. • Fragestellung 1d: Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. • Fragestellung 2: Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt wegen Fehlens relevanter Daten. <p><u>Todesfälle</u></p> <p>Laut Dossierbewertung durch IQWiG bei allen Fragestellungen kein Vorteil von SIM vs. ZVT – bei Fragestellungen 1d und 2 wegen Fehlens relevanter Daten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, 2.3.3., S. 54; 2.4.3., S. 87; 2.5.3., S. 117	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die nachfolgende Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit bezieht sich auf die im IQWiG-Gutachten verwendete ZVT. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die AkdÄ, die Nutzenbewertung zu SIM in Analogie zu der Bewertung von SOF auf 12 Monate zu begrenzen.</p> <p>Wahrscheinlichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1a: Der Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus und für solche mit IL28B-Genotyp CT/TT stimmt die AkdÄ zu, der Ableitung eines Anhaltes für einen Zusatznutzen für Patienten mit Q80K-Polymorphismus stimmt die AkdÄ nicht zu. • Fragestellung 1b: Der Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen stimmt die AkdÄ zu. • Fragestellung 1c: Der Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen stimmt die AkdÄ zu. • Fragestellung 1d: 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Feststellung fehlender Belege für einen Zusatznutzen oder für einen größeren oder kleineren Schaden stimmt die AkdÄ zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 2: Der Feststellung fehlender Belege für einen Zusatznutzen oder für einen größeren oder kleineren Schaden stimmt die AkdÄ zu. <p>Ausmaß</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1a Der Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens für Patienten ohne/mit Q80K-Polymorphismus und für Patienten mit IL28B-Genotyp CT/TT kann die AkdÄ nicht folgen. <p>Nach der Methodik des IQWiG sind aus der Verbesserung der SVR 24 Verbesserungen der Mortalität, HCC- oder Zirrhose-Rate nicht quantitativ ableitbar. Und auch die Vorteile von SIM bzgl. Fatigue und Gesundheitszustand in einzelnen Subgruppen sind wegen des Fehlens von Responderraten zu den stetigen Variablen nicht weiter quantifizierbar. Zudem sind für Patienten mit Fibrosegrad F3–F4 die SUE signifikant seltener (9,3 % vs. 20,3 %, RR 0,44 mit 95 % CI 0,22–0,88). Hieraus lässt sich nach den IQWiG-Methoden für diese Subgruppe ein mindestens geringer (formal nach der IQWiG-Methodik sogar</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beträchtlicher) Vorteil ableiten. Das IQWiG berücksichtigt eine Hervorhebung dieses Befundes in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von SIM bei therapienaiven Patienten mit GT 1 nicht.</p> <p>Die AkdÄ hält es für methodisch adäquat und inhaltlich für erforderlich, eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis der SVR-Rate vorzunehmen. SVR 12 bedeutet dauerhafte Beendigung der Virusreplikation und Verringerung der Wahrscheinlichkeit von hepatozellulärem Karzinom und Mortalität.</p> <p>Die AkdÄ sieht daher einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1b: <p>Der Ableitung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens kann die AkdÄ nicht zustimmen.</p> <p>Zur Quantifizierbarkeit der positiven Effekte bei SVR 24 und in Untergruppen bei Fatigue und Gesundheitszustand siehe unter 1a. Zusätzlich ergibt sich für das Gesamtkollektiv der Hinweis auf weniger Augenerkrankungen unter dem SIM-Regime (10,8 % vs. 21,8 %, RR 0,49 und 95 % CI 0,31–0,79). Daraus lässt sich ein geringer Vorteil ableiten, wenngleich aus den Unterlagen Art und Schwere der Augenerkrankungen nicht weiter hervorgehen. Zudem traten bei Männern auch signifikant seltener SUE auf (5,0 % vs. 12,7 % mit RR 0,40 und 95 %</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CI 0,17–0,94), wodurch bei dieser Subgruppe nach den IQWiG-Methoden ein geringer Vorteil ableitbar wäre.</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1c: <p>Der Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens kann die AkdÄ nicht zustimmen.</p> <p>Zur Quantifizierbarkeit der positiven Effekte bei SVR siehe Fragestellung 1a. Die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens beruht vor allem auf der geringeren Rate an SUE unter SIM vs. TEL jeweils kombiniert mit PEG-IFN und RBV (5,8 % vs. 14,1 % mit RR 0,41 und 95 % CI 0,26–0,66). Selbst wenn die geringere Rate an schwerwiegenden Anämien (0,5 % vs. 4,2 %, RR 0,13 und 95 % CI 0,03–0,55) und Therapieabbrüchen wegen SUE (1,3 % vs. 5,5 %, RR 0,24 und 95 % CI 0,09–0,63) in dem Gesamtkollektiv berücksichtigt, erscheint die Quantifizierung des Vorteils als „erheblich“ nicht nachvollziehbar (wenngleich formal konform mit der Operationalisierung gemäß IQWiG-Methoden).</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, 2.8., S. 128	<p><u>Zusammenfassende Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bedeutung von SIM zumindest in Kombinationstherapien mit IFN wird sicherlich vor dem Hintergrund der derzeitigen Entwicklung weiterer DAA und DAA-Kombinationen ohne IFN begrenzt sein – wie ähnlich und ausführlich schon in der Stellungnahme der AkdÄ zu SOF ausgeführt (15).</p> <p>Bei Patienten mit GT 1 (therapienaiv, Relapse und Non-Responder) stimmt die AkdÄ den Bewertungen des IQWiG nicht zu, die AkdÄ sieht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Bei Non-Respondern mit GT 1 dagegen hält die AkdÄ die Klassifizierung des Zusatznutzens von SIM plus PEG-IFN/RBV gegenüber TEL plus PEG-IFN/RBV als „erheblich“ für nicht adäquat. Datenbasis ist lediglich die Reduktion aller SUE um absolut etwa 9 %, die Reduktion von Therapieabbrüchen wegen SUE um absolut gut 4 % und die Reduktion schwerwiegender Anämien um knapp 4 %. Daraus ergibt sich nach Auffassung der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Bei GT 1 mit HIV-Koinfektion und bei GT 4 folgt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG. Der pU beansprucht für diese Patienten keinen Zusatznutzen aufgrund der Daten aus TMC435 und RESTORE. Grundsätzlich wären jedoch nichtadjustierte, aber doch formale indirekte Vergleiche bei systematischen Literaturrecherchen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Datenaufbereitungen möglich gewesen.</p> <p>Im rein qualitativen Vergleich könnte man einen Vorteil von SIM plus PEG-IFN + RBV gegenüber der dualen Therapie vor allem bei GT 1 mit HIV-Koinfektion ableiten (SVR um etwa 50 % höher), weniger dagegen bei GT 4 (SVR zwischen etwa 15 % und 25 % günstiger).</p> <p>Bezüglich der (therapienaiven oder therapieerfahrenen) Patienten mit CHC GT 1 oder GT 4, die dringenden Behandlungsbedarf haben, aber für IFN nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen, weist die AkdÄ darauf hin, dass ohne Vorgabe einer ZVT kein Zusatznutzen bestimmt werden kann.</p> <p>Die SVR in der COSMOS-Studie sind zwar unter SIM + SOF mit oder ohne RBV eindrucklich, die Studie an sich lässt aber schon von ihrer Anlage her keine Aussagen zum Zusatznutzen von SIM (egal gegenüber welcher ZVT) zu. Mittelbar hätte der pU die COSMOS-Daten ggfs. für indirekte Vergleiche heranziehen können.</p> <p>Dem IQWiG ist zuzustimmen, dass die COSMOS-Studie keine Aussagen über Patienten, die für IFN nicht geeignet sind oder dieses nicht vertragen, zulässt, da solche Patienten in der COSMOS-Studie (auch nach Einschätzung des pU) nicht explizit untersucht wurden.</p> <p>Dennoch scheint die Kombination SIM plus SOF (mit oder ohne</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RBV) unter den DAA-Kombinationen ohne IFN eine vielversprechende therapeutische Option, die in adäquat konzipierten Studien mit größeren Fallzahlen geprüft werden sollte. Für Patienten mit tatsächlicher IFN-Unverträglichkeit oder -Kontraindikation erscheinen hierfür sicher auch unkontrollierte Studien mit historischen Vergleichen vertretbar.</p> <p>Der Q80K-Polymorphismus bei HC-Viren mit Genotyp 1a hat einen deutlichen Einfluss auf die Effektivität des SIM (10-facher Unterschied in der antiviralen Wirksamkeit), der sich in den Studien durchgehend zeigt. Die AkdÄ sieht daher keinen klinisch relevanten Zusatznutzen bei QK80-Polymorphismus.</p> <p>Die vom IQWiG vorgetragene Einflüsse durch IL28B-Genotyp CT/TT und CC sind bekannte Parameter, die die Wirksamkeit von Interferonen beeinflussen. Die Studien bestätigten frühere Erkenntnisse zu einem relativ günstigen Ansprechen bei IL28-B Genotyp CC. Diese genetischen Therapieeinflüsse sind unabhängig von der Wirksamkeit von SIM und dessen Nutzenbewertung.</p> <p>IL28B-CC-Patienten ohne Q80K-Polymorphismus des Virus haben mit der SIM/PEG-IFN/RBV-Kombination eine verkürzte Behandlungsdauer.</p> <p>Bei interferonfreien Behandlungsregimen haben die IL28B-Genotypen keine Bedeutung. Diese Klarstellungen fehlen in der IQWiG Dossierbewertung.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die Therapie mit SIM führt bei einem relevanten Teil der Patienten, für die es bisher keine erfolgversprechende Therapieoption gab, nach derzeitigem Kenntnisstand zur Ausheilung der chronischen Virusinfektion (SVR) und damit zur langfristigen Freiheit von Folgen und Symptomen einer weiterbestehenden CHC und Risikoreduktion für Tod durch Leberversagen bzw. für die Notwendigkeit der Lebertransplantation. Dieser nachhaltige und bisher nicht erreichte Nutzen ist ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung der CHC.</p> <p>Zusammenfassend ist ein beträchtlicher Zusatznutzen für Simeprevir festzustellen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut (RKI): Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, 45. Woche 2009 (Datenstand: 25.11.2009). *Epidemiol Bull* 2009; Nr. 48: 500-502.
2. Hauser W, Schnur M, Steder-Neukamm U et al.: Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 599-606.
3. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC et al.: The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299-1301.
4. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD et al.: Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41: 790-800.
5. Singal AG, Volk ML, Jensen D et al.: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 280-288.
6. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY et al.: Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 833-844.
7. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR et al.: A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 509-516.
8. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S et al.: Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology* 2011; 54: 1547-1558.
9. Maruoka D, Imazeki F, Arai M et al.: Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 291-299.
10. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al.: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.
11. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I et al.: The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 204-212.

12. Dieperink E, Pocha C, Thuras P et al.: All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 872-880.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sofosbuvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf. Köln, Auftrag: A14-05, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 219, Stand: 29. April. 2014.
14. Maasoumy B, Port K, Markova AA et al.: Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013; 8: e55285.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sofosbuvir, Nr. 219, A14-05, Version 1.0, 29.04.2014. Berlin, Stand 23. Mai 2014.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 - Sofosbuvir. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stand, Berlin, 17. Juli 2014.
17. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P et al.: Aktuelle Empfehlung der DGVS und des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 749-756.
18. Chen J, Florian J, Carter W et al.: Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 2013; 144: 1450-1455.
19. Pearlman BL, Traub N: Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 889-900.
20. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault MP et al.: Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int* 2009; 29: 511-517.