

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	5. April 2017
Stellungnahme zu	Elbasvir/Grazoprevir, Nr. 492, A16-75, Version 1.0, Stand: 10.03.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 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>Einleitung</u></p> <p>Hepatitis C</p> <p>Die Hepatitis C ist eine viral bedingte Entzündung der Leber, die bei den meisten Patienten chronisch verläuft (1). Dem Robert Koch-Institut (RKI) wurden im Jahr 2015 4887 Hepatitis-C-Erkrankungen (Erstdiagnosen) gemeldet, wobei bei Männern 8,2 Erstdiagnosen und bei Frauen 3,9 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner verzeichnet wurden (2).</p> <p>Häufigkeit und Verlauf der chronischen Hepatitis C (CHC)</p> <p>Für die Folgen der CHC ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser. Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Erkrankung mit persistierender Virusreplikation 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. Die CHC ist somit Ursache relevanter Morbidität und Mortalität.</p> <p>In der GKV-Zielpopulation ist nach der IQWiG-Dossierbewertung zu Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) von 298.448 (179.069–358.138, einschließlich nicht diagnostizierter Patienten) erwachsenen Versicherten mit CHC auszugehen (3).</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 Virusre-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>plikation und der Infektiosität:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das Erreichen einer SVR beendet die Einschränkungen des Soziallebens einschließlich des Sexuallebens, welche aus der Infektiosität der Hepatitis C resultieren können (4-6).• Das Erreichen einer SVR beendet die psychische Belastung Erkrankter, welche aus dem Wissen um die Erkrankung und mögliche lebensverkürzende Folgen resultieren kann (4-6). <p>Das Erreichen einer SVR bewirkt damit einen direkten patientenrelevanten Nutzen. Die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation eliminiert den Auslöser der chronischen Infektion und reduziert das Auftreten von Zirrhose, hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Leberversagen als Folgeerkrankungen. Die grundsätzlich wünschenswerte Validierung von SVR als Surrogatparameter für die Folgen der CHC durch prospektive randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) ist nicht durchführbar, denn:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aus Sicht der AkdÄ ist es ethisch nicht vertretbar, allein aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen Patienten die Beendigung der schwerwiegenden Infektionskrankheit und die Beseitigung der mit dieser unmittelbar verbundenen Symptome der Erkrankung vorzuhalten, um SVR als Surrogatparameter zu validieren.• Patienten würden randomisierte Langzeitstudien nicht akzeptieren, wenn dies für sie den Verzicht auf das Erreichen einer SVR impliziert. <p>Prospektive Kohortenstudien bleiben deshalb die bestmögliche Evidenz für die Validierung des Surrogatparameters SVR. Wie bereits in der Stellungnahme zur Nutzenbewertung von SOF/VEL vom 07.11.2016 möchte die AkdÄ erneut auf die dazu vorliegende breite Datenbasis hinweisen, die die Einschätzung der AkdÄ stützt und für die SVR eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose belegt (7). Im Gegensatz zum IQWiG, dessen Methodik eine Quantifizierung des Zusatznutzens nur auf Basis eines formal validierten Surrogatparameters erlaubt, erachtet die AkdÄ die Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis der SVR für möglich und notwendig.</p> <p>Bisherige Therapie der CHC</p> <p>Die Einführung der interferonfreien Behandlung der CHC mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (DAA, directly acting antivirals) veränderte die Behandlung der CHC dramatisch: Interferonfreie Behandlungsregime verursachen deutlich weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als die frühere, interferonbasierte Therapie und erreichen bei deutlich mehr Patienten eine SVR – und dies bei kürzerer Behandlungsdauer. Zudem können viele Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen die Therapie mit Interferon früher eine Behandlung unmöglich gemacht hätten, heute interferonfrei und erfolgreich mit DAA behandelt werden. Die interferonbasierten Behandlungsregime werden in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen und gelten als obsolet (8;9).</p> <p>Die Auswahl und Dauer der Therapie mit DAA ohne oder in Kombination mit Ribavirin (RBV) wird im Wesentlichen durch den Genotyp des Hepatitis-C-Virus (HCV) bestimmt, wobei bei HCV vom Genotyp 1 (GT1) auch der Subtyp (GT1a und GT1b) einen Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit und die Auswahl der Therapie hat. Für einzelne Therapieschemata und Patientengruppen ist zudem das Vorliegen und das Child-Pugh-Stadium einer Leberzirrhose zu beachten, die Vorbehandlung mit interferonbasierter oder interferonfreier (DAA)-Therapie, die Ausgangsviruslast (als Determinante der empfohlenen Therapiedauer) und die Möglichkeit einer DAA-Resistenz des HCV. Auch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist bei der Therapieauswahl zu be-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rücksichtigen wie auch das Risiko von Medikamenteninteraktionen zwischen DAA und weiteren bereits verordneten Arzneimitteln.</p> <p>Die Therapie der CHC ist insgesamt wesentlich erfolgreicher und verträglicher geworden, die Entscheidung über das für den jeweiligen Patienten bestmögliche Therapieregime aber auch deutlich komplexer.</p> <p>Behandlungsoptionen der CHC bei GT1:</p> <p>Der GT1 ist der in Deutschland am häufigsten auftretende Genotyp des HCV. Für seine Behandlung stehen bereits fünf zugelassene DAA-Kombinationsschemata zur Verfügung. Bei einigen Therapieschemata ist der Subtyp des HCV (GT1a oder GT1b) und für bestimmte Patientengruppen das Vorbestehen einer resistenzassoziierten Virus-Variante (RAV) zu berücksichtigen (8).</p> <p><u>Simeprevir (SMV) + SOF (SVR 79–97 %):</u> Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Die Therapieergebnisse sind bei Patienten mit Zirrhose schlechter (SVR 12: 79–88 %) als bei Patienten ohne Zirrhose. Beim GT1a und bei Leberzirrhose ist das Vorliegen von RAV zu berücksichtigen: Bei Patienten mit einer Q80K-Mutation wird eine SVR nur in 74 % dieser Patientengruppe erreicht (8).</p> <p><u>Ledipasvir (LDV) + SOF (SVR 12: 97–99 %):</u> Behandlung über zwölf Wochen bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, bei dekompensierter Zirrhose in Kombination mit RBV. Der Subtyp des HCV hat keinen Einfluss auf die SVR-Wahrscheinlichkeit und das Therapieregime.</p> <p>Eine Kombination mit RBV wird für therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose empfohlen (SVR 12: 96 %), da die SVR 12 ansonsten nur 90 % beträgt. Alternativ kann eine 24-wöchige LDV + SOF-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Zirrhose erfolgen (SVR 98–</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>100 %). Liegt keine Zirrhose vor und ist der Patient therapienaiv, ist eine Therapieverkürzung auf acht Wochen bei weiblichem Geschlecht und bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast unter 6 Mio. IU/ml möglich. Beim IL28B-CC-Genotyp ist in der Kombination mit RBV eine Therapieverkürzung auf acht Wochen möglich (8).</p> <p><u>Ombitasvir (OBV) + Paritaprevir/Ritonavir (PTV/r) + Dasabuvir (DSV) + ggf. RBV (SVR 12: 95–97 %):</u> Das Behandlungsregime ist vom Subtyp des HCV abhängig, beim GT1b erfolgt die Behandlung ohne, beim GT1a immer in Kombination mit RBV.</p> <p>Während beim GT1b mit zwölfwöchiger Therapie unabhängig vom Vorliegen einer kompensierten Zirrhose eine SVR 12 von 100 % beschrieben wird, ist beim GT1a in Kombination mit RBV von SVR-12-Raten von 96–99 % auszugehen. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei negativen Prädiktoren für den Therapieerfolg wird empfohlen. Eine dekompenzierte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation dar (8).</p> <p><u>Daclatasvir (DCV) + SOF (SVR 12: 94–98 %):</u> Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV, in Abhängigkeit vom Zirrhosestadium über 12 bzw. 24 Wochen (bei Leberzirrhose im Stadium Child A/B ist auch eine Therapie ohne RBV über 24 Wochen möglich) (8).</p> <p><u>SOF + Velpatasvir (VEL) (SVR 12: 98–99 %):</u> Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompenzierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (8).</p> <p>Behandlungsoptionen der CHC bei GT4:</p> <p>Der GT4 ist dem GT1 ähnlich, was sich in der Wirksamkeit der Thera-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pieschemata widerspiegelt.</p> <p><u>LDV + SOF (SVR 12: ca. 95 %)</u>: Behandelt wird über zwölf Wochen, auch bei Zirrhose, sofern diese kompensiert ist. Bei dekompensierter Zirrhose wird zusätzlich RBV gegeben.</p> <p><u>OBV + PTV/r + RBV (SVR 12: 100 %)</u>: Behandlung über zwölf Wochen, bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose.</p> <p><u>DCV + SOF (SVR 12: 94–98 %)</u>: Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert (bei Zustand nach Lebertransplantation in Kombination mit RBV). Bei Leberzirrhose im Stadium Child A oder Child B wird entweder über zwölf Wochen in Kombination mit RBV oder über 24 Wochen ohne RBV therapiert. Die Kombination mit RBV wird bei Child-Pugh-C-Zirrhose über 24 Wochen gegeben (8).</p> <p><u>SOF + VEL (SVR 12: 98–99 %)</u>: Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (8).</p> <p>Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier®)</p> <p>Die Fixkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) wurde im Juli 2016 in Europa zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen zugelassen. Beide Wirkstoffe sind direkt antiviral aktiv, weisen aber unterschiedliche Wirkmechanismen und sich nicht überlappende Resistenzprofile auf (10). EBR ist ein Inhibitor von HCV-NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Zusammenbau des Virions erforderlich ist. GZR ist ein Inhibitor der HCVNS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-kodierten Polyproteins notwendig und daher für die Virusreplikation essentiell ist (11).</p> <p>Die Kombination ist nur bei CHC vom GT1a, GT1b und GT4 ohne oder</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit kompensierter Zirrhose (Child A) indiziert. Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen, bei CHC vom GT1a kann auch über 16 Wochen in Kombination mit RBV zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von mehr als 800.000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAV, die die EBR-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern, behandelt werden. Auch bei 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 (10).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 9	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CHC.</p> <p>Der G-BA definierte für Patienten mit CHC zwei Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit CHC vom GT1 • Patienten mit CHC vom GT4 <p>Die AkdÄ weist explizit auf die Subgruppe der Patienten mit CHC vom GT1 bzw. GT4 mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min, mit/ohne Dialyse) hin, für die neben der ZVT OBV + PTV/r + DSV + ggf. RBV bzw. OBV + PTV/r + DSV + RBV die Kombination EBR/GZR die einzige weitere Therapieoption darstellt. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine separate Betrachtung dieser Subpopulation erforderlich und zweckmäßig gewesen.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung S. 9	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT ist in Abhängigkeit der Fragestellung in der Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu, da diese als formal korrekt und adäquat einzustufen ist. Für einige klinische Sondersituationen ist die ZVT des G-BA aus Sicht der AkdÄ aber nicht ausreichend differenziert.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 30	<p>LDV + SOF (SVR 97–99 %) ist eine adäquate ZVT für alle Patienten ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz und CHC vom GT1 und GT4, da es die einzige Kombination ist, bei der unter bestimmten Bedingungen bei der CHC vom GT1 eine Therapie über acht Wochen ausreichend ist. OBV + PTV/r + DSV (Dreifach-DAA-Kombinationstherapie, auch 3D-Therapie genannt) + ggf. RBV (SVR 95–97 %) ist eine weitere bei der CHC vom GT1 und GT4 wirksame Kombination. Es besteht kein Unterschied hinsichtlich der SVR dieser Kombinationen (und auch keine direkten Vergleiche untereinander), sodass es aus Sicht der AkdÄ gegen die Auswahl des G-BA keine Einwände gibt. Allerdings möchte die AkdÄ darauf hinweisen, dass die Kombination LDV + SOF + RBV, die bei therapieerfahrenen Patienten mit kompensierter Zirrhose indiziert ist, bei der Auswahl der ZVT vom G-BA nicht berücksichtigt wurde. Dies ist relevant, da EBR/GZR für diese Patientengruppe zugelassen ist.</p> <p>Des Weiteren wurde vom G-BA nicht berücksichtigt, dass LDV + SOV für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min nicht zugelassen ist und deshalb für diese Patientengruppe keine ZVT für den Vergleich mit ELB/GRZ darstellen kann.</p> <p>OBV + PTV/r + DSV + ggf. RBV (SVR 95–97 %) ist aus Sicht der AkdÄ die adäquate Vergleichstherapie bei der CHC vom GT1 und GT4 und fortgeschrittener Niereninsuffizienz, da es die einzige zugelassene Kombinationsbehandlung darstellt, die nicht das renal eliminierte SOF enthält und somit für den Vergleich bei dieser Patientengruppe geeignet ist.</p> <p>Bei der ZVT handelt es sich um die beiden zuerst zugelassenen Therapieerime mit DAA gegen das HCV, die aktuell im Markt gut etabliert sind. Weitere Therapien können wegen der sehr guten Therapieergebnisse dieser beiden Substanzkombinationen nur noch gleich oder besten-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 10	<p>falls marginal besser sein, da die Erfolgsquoten mit SVR von 97–99 % naturgemäß schwer zu steigern sind. Statistisch kann eine weitere Steigerung kaum bewiesen werden, sodass daher aus nachvollziehbaren Gründen keine direkt vergleichenden Studien derzeit durchgeführt werden.</p> <p>Abweichend vom G-BA benennt der pharmazeutische Unternehmer (pU) zusätzlich SOF + Peg-IFN + RBV für Patienten mit CHC vom GT1a und GT1b sowie die Best Supportive Care (BSC) für Patienten mit CHC vom GT1 oder GT4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD) der Stadien 4 und 5 als ZVT. Das IQWiG folgt diesem Vorgehen aus formalen Gründen nicht.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des pU nicht zu. Interferonhaltige Behandlungsregime bei CHC sind heute obsolet. Ebenso ist bei den vorhandenen und sehr gut wirksamen Therapieoptionen ein Vergleich mit BSC nicht adäquat. Bei Patienten mit CHC vom GT1 oder GT4 und einer GFR < 50 ml/min muss zwar die RBV-Dosis reduziert werden, RBV ist aber bei dieser Patientengruppe seit 2015 zugelassen (nur Copegus® und Rebetol®, nicht dagegen die Generika) (12;13). Die Therapieregime OBV + PTV/r + DSV + ggf. RBV bzw. OBV + PTV/r + DSV + RBV sind somit bei Patienten mit CHC vom GT1 bzw. GT4 und mit CKD 4-5 als ZVT möglich. Dies wurde vom pU nicht berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Tabelle 1: ZVT des G-BA</p> <table border="1" data-bbox="293 451 1245 818"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 451 427 507">Fragestellung</th> <th data-bbox="427 451 575 507">Indikation</th> <th data-bbox="575 451 1245 507">ZVT des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 507 427 679">1</td> <td data-bbox="427 507 575 679">CHC Genotyp 1</td> <td data-bbox="575 507 1245 679">Ledipasvir/Sofosbuvir¹ oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)²</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 679 427 818">2</td> <td data-bbox="427 679 575 818">CHC Genotyp 4</td> <td data-bbox="575 679 1245 818">Ledipasvir/Sofosbuvir¹ oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin²</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 818 1245 927">¹Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose; gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von GT 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als ZVT angesehen.</p> <p data-bbox="293 927 1245 962">²Patienten ohne Zirrhose</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT des G-BA	1	CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ¹ oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) ²	2	CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ¹ oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ²	
Fragestellung	Indikation	ZVT des G-BA									
1	CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ¹ oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) ²									
2	CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ¹ oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ²									
Dossier pU, Modul 4A, S. 30-31	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU unterteilt die Population, die von den definierten Fragestellungen eingeschlossen ist, in sechs Subgruppen:</p> <p><u>Patienten mit HCV-Infektion vom GT1:</u></p> <ul data-bbox="293 1166 1245 1337" style="list-style-type: none"> • Patienten mit HCV-Infektion vom GT1a • Patienten mit HCV-Infektion vom GT1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV • Patienten mit HCV-Infektion vom GT1b 										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 5 ff. Dossier pU, Modul 4A, S. 38</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, Tab. 15, 16 (Anhang), S. 55 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 54 ff., S. 115 ff.</p>	<p><u>Patienten mit HCV-Infektion vom GT4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit HCV-Infektion vom GT4 • Patienten mit HCV-Infektion vom GT4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml <p><u>Patienten mit HCV-Infektion und CKD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit HCV-Infektion vom GT1 oder 4 und CKD der Stadien 4 und 5 (CKD 4–5) <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens von EBR/GZR zieht der pU direkte und nicht-adjustierte indirekte Vergleiche heran.</p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Für Patienten mit CHC vom GT1 legt der pU die Daten der multizentrischen, randomisierten, direkt vergleichenden Studie C-EDGE H2H vor, in der EBR/GZR mit SOF + Peg-IFN + RBV bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten mit HCV-Infektion vom GT1, GT4 oder GT6 verglichen wurde.</p> <p>Des Weiteren legt der pU separat für den GT1a und GT1b „historische“, nicht-adjustierte indirekte Vergleiche von EBR/GRZ mit LDV + SOF + ggf. RBV vor, indem er einzelne Arme aus verschiedenen Studien heranzieht, die Daten zu den definierten Subpopulationen beinhalten. Dafür werden die Ergebnisse aus fünf Studien mit EBR/GRZ den Ergebnissen aus sieben (beim GT1a) bzw. acht (beim GT1b) Studienarmen mit LDV + SOF + ggf. RBV gegenübergestellt. Das IQWiG stellt diese Studienarme in seiner Dossierbewertung dar (Tab. 15 und 16 im Anhang), ohne jedoch die Ergebnisse im Einzelnen gegenüber zu stellen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 54-55 ff., S. 115 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 32</p>	<p>Fragestellung 2</p> <p>Für Patienten mit CHC vom GT4 legt der pU keine randomisierten Studien für EBR/GRZ gegenüber der ZVT vor, jedoch auch hier einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich für EBR/GRZ mit OBV + PTV/r + DSV. Dazu werden die Ergebnisse von Studien mit EBR/GRZ den Ergebnissen aus Studienarmen mit OBV + PTV/r + DSV gegenübergestellt.</p> <p>Sonderfragestellung des pU</p> <p>Der pU legt für Patienten mit CHC vom GT1 und GT4 und CKD 4–5 (GFR < 30 ml/min oder Dialysepflicht) Auswertungen vor, obwohl der G-BA für diese Patientenpopulation keine Fragestellung und keine spezielle ZVT definiert hat und somit auch eine gesonderte Nutzenbewertung für dieses Kollektiv nicht vorgesehen hat.</p> <p>Für diese Patientengruppe zieht der pU die Daten der multizentrischen, randomisierten, direkt vergleichenden Studie C-SURFER heran, bei der therapienaive und therapieerfahrene Patienten entweder zwölf Wochen mit EBR/GZR (Immediate-Arm) oder zwölf Wochen mit Placebo mit anschließendem Wechsel (nach vier Wochen ohne Therapie) auf EBR/GZR für weitere zwölf Wochen (Deferred-Arm) behandelt wurden. Aus Sicht des pU entspricht das Therapieregime im Deferred-Arm aufgrund der im Studienprotokoll zugelassenen Begleitmedikation zum Management der CKD der von pU gewählten ZVT BSC in dieser Subpopulation.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 15</p>	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Das IQWiG stuft die Studie C-EDGE H2H als nicht geeignet ein, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der ZVT abzuleiten, da die Kombinationstherapie SOF + Peg-IFN + RBV nicht der festgelegten ZVT des G-BA entspricht. Des Weiteren legt der pU keine Evidenz</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor, die die Verwendung von SOF + Peg-IFN + RBV als ZVT begründet.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Beurteilung des IQWiG zu, da SOF + Peg-IFN + RBV in der aktuellen deutschen Leitlinie nicht als Behandlungsoption empfohlen wird und interferonbasierte Therapieregime als obsolet gelten. Aufgrund des direkten Vergleichs mit einem i. d. R. schlecht verträglichen Behandlungsregime ist die Beurteilung der Verträglichkeit von EBR/GZR nicht möglich.</p> <p>Die Studie C-SURFER wird vom IQWiG als nicht dafür geeignet eingestuft, Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der ZVT abzuleiten. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Der pU sieht in der Placebo-behandelten Gruppe der C-SURFER-Studie (Deferred-Arm) als Therapie BSC vor und vergleicht ELB/GRZ mit dieser, da es nach seiner Auffassung (außer bei Patienten mit CHC vom GT1b) die vom G-BA vorgegebenen ZVT nicht anwendbar sind. Der pU geht dabei davon aus, dass RBV ab einer GFR < 50 ml/min kontraindiziert ist, was aber zumindest seit 2015 für die Präparate Copegus® und Rebetol® nicht mehr gilt. Aus Sicht der AkdÄ ist es daher nicht nachzuvollziehen, warum der pU für Patienten mit CKD 4–5 die BSC als ZVT benennt und die vom G-BA festgelegte ZVT mit OBV + PTV/r + DSV + ggf. RBV nicht berücksichtigt, die bei dieser Patientengruppe die einzige momentan verfügbare Therapieoption darstellt. Des Weiteren weist die AkdÄ darauf hin, dass bei Verfügbarkeit sehr gut wirksamer Therapieoptionen bei einer solchen Erkrankung ein Vergleich mit BSC nicht adäquat und nicht akzeptabel ist.</p> <p>Die Studie C-SURFER wurde zudem nur an Patienten mit CHC vom GT1 durchgeführt und der pU überträgt die Ergebnisse – aufgrund des bekannten ähnlichen Ansprechens vom GT1 und GT4 auf Therapien – für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 51</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 16, 20</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 906</p>	<p>GT1 auf den Subtyp GT4. Eine solche Übertragung der Ergebnisse für GT1 auf GT4 in der vom pU vorgenommenen Art und Weise ist aus Sicht der AkdÄ nicht akzeptabel.</p> <p>Des Weiteren möchte die AkdÄ darauf hinweisen, dass in der C-SURFER-Studie Patienten mit einem schwer einstellbaren Hypertonus und kardiovaskulären Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Diese Morbiditäten kommen aber in der geschilderten Ausprägung bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung besonders häufig vor, sodass eine Selektion zugunsten etwas weniger schwer erkrankter niereninsuffizienter Patienten angenommen werden muss.</p> <p>Das IQWiG sieht Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien allenfalls dann als möglich an, wenn es sich beim beobachteten Effekt um einen sogenannten dramatischen Effekt handelt, der so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht. Da solche dramatische Effekte in den vom pU vorgelegten indirekten Vergleichen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht vorkommen, lässt sich aus Sicht des IQWiG auf Basis dieser Daten kein Zusatznutzen für EBR/GZR im Vergleich zu den ZVT LDV + SOF bzw. OBV + PTV/r/ + ggf. RBV weder für Patienten mit CHC vom GT1 noch vom GT4 ableiten. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Auch der pU leitet auf Basis dieser Daten keinen Zusatznutzen für EBR/GZR im Vergleich zu den ZVT ab.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 31</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 930 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 34</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der pU beurteilt den Zusatznutzen anhand der aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, SVR, Krankheitssymptomatik (Fatigue), unerwünschte Ereignisse (UE) und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Als primäre Endpunkte der direkt vergleichenden Studien C-EDGE H2H und C-SURFER waren die SVR 12, die Rate der UE sowie die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von UE definiert (14;15).</p> <p>Der pU beschreibt im Modul 4A die Verwendung von Surrogatendpunkten für die durch die CHC bedingte Morbidität und Mortalität wie die SVR. Den Ausführungen des pU zur SVR als patientenrelevanten Endpunkt stimmt die AkdÄ aufgrund der bereits beschriebenen Gründe zu</p> <p>Obwohl das IQWiG die Verwendung von Surrogatendpunkten nicht kommentiert, da die vorgelegten RCT für die Nutzenbewertung als nicht relevant eingestuft werden, möchte die AkdÄ explizit auf die in der Einleitung zu dieser Stellungnahme erläuterte Bedeutung des Erreichens einer SVR verweisen, mit der ein direkter patientenrelevanter Nutzen erzielt wird.</p>	
	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Da die direktvergleichenden Studien C-EDGE H2H und C-SURFER nicht zur Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT geeignet sind, soll die Vorstellung der Ergebnisse der primären Nutzenendpunkte beider Studien nur der Übersicht dienen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 154-155</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 156</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 51</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 471</p>	<p>C-EDGE H2H: EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV</p> <p><u>Patienten mit CHC GT1a</u> SVR 12/SVR 24: 100 % vs. 100 %</p> <p><u>Patienten mit CHC GT1b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR 12: 99,0 % vs. 90,4 % (Peto OR 5,64; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,68–18,93; p = 0,006) SVR 24: 98,1 % vs. 89,4 % (RR 1,10; 95 % CI 1,02–1,18; p = 0,01) <p>C-SURFER</p> <p><u>Patienten mit CHC GT1 und CKD 4–5</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Immediate-Arm: SVR 12: n = 104 (111), 93,7 % (95 % CI 87,4–97,4) Deferred-Arm: keine Angaben für die SVR 12, da nicht bestimmt <p>Weitere Daten</p> <p>Nach den gepoolten Ergebnissen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche des pU für CHC vom GT1a ist die SVR 12 unter EBR/GRZ mit 92,2 % numerisch geringer als unter LDV + SOF über acht Wochen (93,1 %) oder über zwölf Wochen (95,7 %) und signifikant geringer als unter LDV + SOF über 24 Wochen (98,4 %) oder LDV + SOF + RBV über zwölf Wochen (98,0 %). Diese Unterschiede bei der SVR 12 treten bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit CHC vom GT1a in vergleichbarem Maße auf.</p> <p>Dagegen unterscheidet sich nach den gepoolten Ergebnissen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche des pU für Patienten mit CHC vom GT1b die SVR12 unter EBR/GRZ (98,8 %) nicht von der unter LDV +</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 496	SOF über acht, zwölf oder 24 Wochen (97,6–97,8 %) oder von der SVR unter LDV + SOF + RBV über zwölf Wochen (98,3 %). Auch hier sind die Ergebnisse unabhängig davon, ob die Patienten therapienaiv oder therapietageerfahren waren.	
Dossier pU, Modul 4A, S. 166 Dossier pU, Modul 4A, S. 172	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Da die direktvergleichenden Studien C-EDGE H2H und C-SURFER nicht zur Ableitung des Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT geeignet sind, soll die Vorstellung der Ergebnisse der primären Schadenendpunkte (UE, schwerwiegende UE [SUE], Therapieabbruch aufgrund von UE) beider Studien nur der Übersicht dienen.</p> <p>C-EDGE H2H: EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV</p> <p><u>Patienten mit CHC GT1a</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 55,6 % vs. 100,0 % (Peto OR 0,09; 95 % CI 0,02–0,41; p = 0,002) • SUE: 0,0 % vs. 5,9 % (Peto OR 0,13; 95 % CI 0,00–6,44 p = 0,355) • Therapieabbruch aufgrund von UE: 5,6 % vs. 0,0 % (Peto OR 6,99; 95 % CI 0,14–352,83; p = 0,523) <p><u>Patienten mit CHC GT1b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 49,5 % vs. 91,3 % (RR 0,54; 95 % CI 0,44–0,66; p < 0,001) • SUE: 1,0 % vs. 3,8 % (Peto OR 0,29; 95 % CI 0,05–1,71; p = 0,225) • Therapieabbruch aufgrund von UE: 0,0 % vs. 1,0 % (Peto OR 0,13; 95 % CI 0,00–6,76; p = 0,369) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 179	<p>C-SURFER: Immediate-Arm vs. Deferred-Arm</p> <p><u>Patienten mit CHC GT1 und CKD 4–5</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: 75,7 % vs. 85,0 % (RR 0,89; 95 % CI 0,78–1,02; p = 0,083) • SUE: 14,4 % vs. 17,7 % (RR 0,81; 95 % CI 0,45–1,49; p = 0,537) • Therapieabbruch aufgrund von UE: 0,0 % vs. 4,4 % (Peto OR 0,13; 95 % CI 0,02–0,78; p = 0,027) 	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 17, 21	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur ZVT für Patienten mit CHC vom GT1 oder GT4. Dieser Bewertung stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Hinsichtlich der daraus abgeleiteten Folgerung des IQWiG, dass es auch keine Patientengruppe gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt, stimmt die AkdÄ hinsichtlich eines Zusatznutzens im Sinne des § 5 AM-NutzenV (Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V) zu.</p> <p>Allerdings ist die Kombination EBR/GZR aus Sicht der AkdÄ durch die Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (CKD 4–5) klinisch bedeutsam. Ein direkter Vergleich mit der einzigen in dieser klinischen Situation zulassungskonformen weiteren Therapie nach dem 3D-Schema mit OBV + PTV/r + DSV + ggf. RBV ist bis jetzt nicht durchgeführt worden. Dieser Vergleich ist aus Sicht der AkdÄ weniger unter dem Aspekt der SVR 12, die bei beiden Regimen sehr hoch ist, sondern vielmehr unter dem Aspekt der Verträglichkeit der Therapieregime bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz interessant und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wünschenswert.</p> <p>Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz haben regelhaft eine renale Anämie. Die RBV-typische Nebenwirkung Anämie aggraviert die erkrankungsassoziierte Anämie und ist daher ein klarer Nachteil der Kombination 3D + RBV. Es gibt also eine Patientengruppe, bei denen RBV nicht oder nur schlecht einsetzbar ist. Auch liegen für diese Subpopulation sehr wenige Daten vor (16). Für diese Patienten kann EBR/GZR möglicherweise einen erheblichen Vorteil erbringen. Ob in dieser Patientengruppe die Anämieraten relevant geringer als unter OBV + PTV/r + DSV-Therapieregime ausfallen – dies erscheint zwar plausibel – ist jedoch noch nicht belegt. Hierzu sind aus Sicht der AkdÄ Daten aus klinischen Studien zu fordern. Daher ist aus Sicht der AkdÄ zu kritisieren, dass die Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR in dieser Subpopulation vom G-BA nicht beauftragt wurde und somit diese Patientengruppe vom IQWiG nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Des Weiteren möchte die AkdÄ darauf hinweisen, dass es aufgrund der hohen Heilungsrate der Kombinationstherapie mit LDV + SOF (SVR 12: 97–99 %) vermutlich in nächster Zukunft nicht möglich sein wird, einen Zusatznutzen gegenüber diesem Therapieregime im Sinne einer Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach § 2 Absatz 3 AM-NutzenV zu belegen. Aus Sicht der AkdÄ ist aber vielmehr eine Palette von Kombinationen erstrebens- und wünschenswert, die auch besonderen Patientengruppen, die von der ZVT nicht profitieren können und bis jetzt als schwer therapierbar galten (16), den Zugang zur Therapie der CHC ermöglicht.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur vom G-BA festgelegten ZVT in Fragestellung 1 und in Fragestellung 2 nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): GBE-Themenheft Hepatitis C:
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf?__blob=publicationFile
(letzter Zugriff: 15. März 2017). Berlin, 25. Juli 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Epidemiologisches Bulletin: Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015 (Nr. 29: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/29_16.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 15. März 2017). Berlin, Stand: 25. Juli 2016.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sofosbuvir/Velpatasvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 448: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1612/2016-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir_D-247.pdf (letzter Zugriff: 15. März 2017). Köln, Auftrag: A16-48, Version 1.0, IQWiG-Bericht–Nr. 448, Stand: 13. Oktober 2016.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C), Nr. 448, A16-48, Version 1.0, Stand: 13. Oktober 2016. Berlin, Stand: 7. November 2016.
8. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie VuSD: Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/2016-AG4-Therapie-Leitlinie-Hepatitis-C_23.11.2016_FINAL.pdf (letzter Zugriff: 15. März 2017). Stand: Dezember 2016.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2016.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2016.
11. European Medicines Agency (EMA): Zepatier® - Elbasvir/Grazoprevir: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004126/WC500211237.pdf (letzter Zugriff: 15. März 2017). EMA/419807/2016, Procedure No. EMEA/H/C/004126/0000, London, 26. Mai 2016.
12. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Rebetol® 200 mg Hartkapseln". Stand: Oktober 2015.
13. Roche Pharma AG: Fachinformation "Copegus® Filmtabletten". Stand: Januar 2015.
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02092350?term=NCT02092350&rank=1>. Letzter Zugriff: 15. März 2017.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358044?term=NCT02358044&rank=1>. Letzter Zugriff: 15. März 2017.
16. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al.: Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. Gastroenterology 2016; 150: 1590-1598.