

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

Datum	22.11.2017
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C), Nr. 553, A17-34, Version 1.0, Stand: 25.10.2017
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>Einleitung</p> <p>Die Hepatitis C ist eine viral bedingte Entzündung der Leber, die nach meist asymptomatischer akuter Infektion 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 (HCV) 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 (HCC) 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 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>Zur Bedeutung der SVR als Endpunkt in den klinischen Studien verweist die AkdÄ auf die Ausführungen in den Stellungnahmen zur Nut-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir vom 7. November 2016 und von Elbasvir/Grazoprevir vom 5. April 2017 (4;5). Es liegt eine breite Datenbasis vor, die die Einschätzung der AkdÄ stützt und beim Erreichen einer SVR eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose belegt (4). 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>Nach einer aktuellen Metaanalyse von Ergebnissen vorwiegend aus Kohortenstudien geht eine Therapie mit antiviralen Mitteln bei CHC und speziell beim Erreichen einer SVR mit einer Reduktion des HCC-Risikos um etwa 80 % einher, einer Reduktion der Gesamtmortalität um etwa 75 % sowie der leberspezifischen Mortalität um 87 % (6). Aus Sicht der AkdÄ vermehrt sich daher weiterhin die Evidenz für den Zusammenhang zwischen einer SVR und direkt patientenrelevantem Nutzen.</p> <p>Bisherige Therapie der CHC</p> <p>Die Einführung der interferonfreien Behandlung der CHC mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (direct acting antivirals, DAA) veränderte die Behandlung der CHC dramatisch: Interferonfreie Behandlungsregime verursachen signifikant und klinisch relevant weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als die zuvor eingesetzte interferonbasierte Therapie und erreichen bei einem größeren Anteil der 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 daher in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen und gelten als obsolet (7;8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Auswahl und Dauer der Therapie mit DAA ohne oder in Kombination mit Ribavirin (RBV) wird bislang vor allem durch den Genotyp des 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 sind zudem das Vorliegen und das Child-Pugh-Stadium einer Leberzirrhose, die Vorbehandlung mit interferonbasierter oder interferonfreier (DAA)-Therapie, die Ausgangsviruslast (als Determinante der empfohlenen Therapiedauer) und die Möglichkeit einer DAA-Resistenz des HCV zu beachten. Auch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz als Kontraindikation für Sofosbuvir ist bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen wie auch das Risiko von Medikamenteninteraktionen zwischen DAA und bereits verordneten weiteren Arzneimitteln (7;9;10).</p> <p>Die Therapie der CHC ist durch die Einführung von DAA insgesamt wesentlich erfolgreicher und verträglicher geworden, die Entscheidung über das für den jeweiligen Patienten bestmögliche Therapieregime aber auch deutlich komplexer.</p> <p>Aktuelle Therapie der CHC¹</p> <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT1</u></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 (7).</p>	

¹ Die Reihenfolge der dargestellten Behandlungsoptionen entspricht der aktuellen AASLD-Leitlinie (9).

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) (SVR12 93–98 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Eine Behandlung über 16 Wochen in Kombination mit RBV kann zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die EBR-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (11).• Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) (SVR12 97–99 %): Behandlung über zwölf Wochen bei GT1-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, bei dekompensierter Zirrhose in Kombination mit RBV. Der Subtyp des HCV hat keinen Einfluss auf die SVR12-Wahrscheinlichkeit und das Therapieregime. Eine Kombination mit RBV wird auch für GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach erfolgloser Vorbehandlung empfohlen (SVR12 96 %), da die SVR12 ansonsten nur 90 % beträgt. Alternativ kann eine 24-wöchige LDV/SOF-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Zirrhose erfolgen (SVR12 98–100 %). 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 (7).• Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (7).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Dasabuvir (DSV) + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) + ggf. RBV (SVR12 95–97 %): <p>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 SVR12 von 100 % beschrieben wird, ist beim GT1a in Kombination mit RBV von SVR12-Raten von 96–99 % auszugehen. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei negativen Prädiktoren für den Therapieerfolg wird empfohlen. Eine dekompensierte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation dar (7).</p> <p>DSV sowie die Fixkombination OBV/PTV/r sind in Deutschland nicht mehr auf dem Markt erhältlich, in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist diese noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt (7).</p> • Simeprevir (SMV) + Sofosbuvir (SOF) (SVR12 79–97 %): <p>Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Die Therapieergebnisse sind bei GT1-Patienten mit Zirrhose schlechter (SVR12 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 des HCV wird eine SVR12 nur bei 74 % der Patienten erreicht. Dieses Therapieregime wird gemäß European-Association-for-the-Study-of-the-Liver(EASL)- und American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases(AASLD)-Leitlinie aus dem Jahr 2017 für therapienaive Patienten nicht mehr empfohlen (9;10). Für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose wird es in der AASLD-</p> 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinie als Alternative empfohlen (9). Auch in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Alternative (Evidenzlevel IIb) aufgeführt (7).</p> <ul style="list-style-type: none">• Daclatasvir (DCV) + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV, in Abhängigkeit vom Zirrhosestadium über zwölf bzw. 24 Wochen (bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B ist auch eine Therapie ohne RBV über 24 Wochen möglich) (7). Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 für therapienaive Patienten nicht mehr empfohlen (9;10). Für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose wird es in der AASLD-Leitlinie als Alternative empfohlen (9). Auch in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Alternative (Evidenzlevel IIb) aufgeführt (7).• SOF + RBV + ggf. pegyliertes Interferon (PEG-INF) (SVR12 86–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen und kann auf bis zu 24 Wochen verlängert werden, insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren für niedrigere Ansprechraten auf INF-haltige Therapien. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT2</u></p> <p>Dieser Genotyp tritt in Deutschland selten auf.</p> <ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (7;9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Behandelt werden Patienten ohne Zirrhose, die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). In der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt (7). <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT3</u></p> <p>Der GT3 ist der zweithäufigste HCV-Genotyp in Deutschland.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (7;9). • Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) (SVR12 94–100 %): DAA-naive Patienten ohne Zirrhose werden über acht Wochen behandelt, DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) über zwölf Wochen. Bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose und CHC vom GT3 kann eine Behandlung über acht Wochen erwogen werden (12). Dieses Therapieregime wird von der aktuellen EASL-Leitlinie nicht empfohlen, während die AASLD- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinie aus dem Jahr 2017 es bereits als Alternative beim GT3 vorsieht (9;10).</p> <ul style="list-style-type: none">• DCV + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über 24 Wochen, bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B ist auch eine Therapie ohne RBV über 24 Wochen möglich (9). Das Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV ist prognostisch bezüglich des Erreichens einer SVR12 ungünstig und wird in der AASLD-Leitlinie neben Zustand nach Vorbehandlung als Kriterium für die Entscheidung zur Kombination mit RBV benutzt (9). Bei Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV wurden mit zwölfwöchiger DCV + SOF Therapie nur 54 % SVR12 erreicht (ALLY-3-Studie).• SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Diese Behandlung wird gemäß EASL-Leitlinie aus dem Jahr 2016 und AASLD-Leitlinie von 2017 nicht mehr empfohlen (9;10).• LDV/SOF (SVR12 97–99 %): Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung werden über 24 Wochen in Kombination mit RBV behandelt. Diese Behandlung wird gemäß der aktuellen AASLD-Leitlinie beim GT3 nicht empfohlen (9). <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT4</u></p> <p>Der GT4 ist dem GT1 ähnlich, was sich in der Wirksamkeit der Therapieschemata widerspiegelt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="136 384 1099 603">• SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (7). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).<li data-bbox="136 624 1099 906">• EBR/GZR (SVR12 93–98 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Eine Behandlung über 16 Wochen in Kombination mit RBV kann zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IU/ml (11). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).<li data-bbox="136 927 1099 1114">• LDV/SOF (SVR12 ca. 95 %): Behandelt wird über zwölf Wochen, auch bei Zirrhose, sofern diese kompensiert ist. Bei dekompensierter Zirrhose wird zusätzlich RBV gegeben. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).<li data-bbox="136 1134 1099 1353">• OBV/PTV/r + RBV (SVR12 100 %): Behandlung über zwölf Wochen, bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Diese Kombination ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt erhältlich, in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist sie noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt, in der AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Alternative (7;9).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • SMV + SOF (SVR12 79–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen bei Patienten ohne Zirrhose und über 24 Wochen bei kompensierter Zirrhose (nur zwölf Wochen, wenn in Kombination mit RBV). Dieses Therapieregime wird gemäß AASLD-Leitlinie nicht mehr empfohlen, während die aktuelle EASL-Leitlinie es als Alternative aufführt (9;10). • SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Behandelt werden Patienten ohne Zirrhose, die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). • DCV + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert (bei Zustand nach Lebertransplantation in Kombination mit RBV). Bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/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 (7). Dieses Therapieregime wird von den aktuellen EASL- und AASLD-Leitlinien aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen, während es in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 noch als Alternative (Evidenzlevel IIb) aufgeführt ist (7-9). <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT5 und GT6</u></p> <p>Diese Genotypen sind in Deutschland selten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (7). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 und in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 (Evidenzlevel IIb) als Mittel der Wahl empfohlen (7;9).</p> <ul style="list-style-type: none">• LDV/SOF (SVR12 97–99 %): 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. Eine Kombination mit RBV wird für therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose empfohlen (SVR12 96 %), da die SVR12 ansonsten nur 90 % beträgt. Alternativ kann eine 24-wöchige LDV/SOF-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Zirrhose erfolgen (SVR12 98–100 %). 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 (7). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 und in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 (Evidenzlevel IIb) als Mittel der Wahl empfohlen (7;9).• SOF + RBV + ggf. PEG-INF (SVR12 86–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen und kann auf bis zu 24 Wochen verlängert werden, insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren für niedrigere Ansprechraten auf INF-haltige Therapien. Dieses Therapieregime wird	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10).</p> <p><u>Weitere Therapieoptionen</u></p> <p>Im Juli 2017 wurde eine weitere DAA-Kombination zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX (SVR12 94–100 %): DAA-naive Patienten ohne Zirrhose werden über acht Wochen behandelt, DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) über zwölf Wochen (12).<p>Dieses Therapieregime wird von der aktuellen EASL-Leitlinie sowie von der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 noch nicht empfohlen, da es erst im Juli 2017 zugelassen wurde (7;8). Die AASLD-Leitlinie vom September 2017 empfiehlt es als Alternative für therapienaive Patienten mit CHC vom GT3 und kompensierter Zirrhose und als Mittel der Wahl für SOF-vorbehandelte Patienten mit CHC vom GT1 sowie für mit NS5A-Hemmern vorbehandelte Patienten mit CHC vom GT1 unabhängig vom Zirrhosestatus (NS5A-Hemmer: DCV, LDV, OBV, VEL, EBR). Weiterhin wird die Kombination bei mit PEG-INF oder RBV vorbehandelten Patienten mit CHC vom GT3 und bei mit DAA vorbehandelten Patienten mit CHC vom GT4, 5, 6 unabhängig vom Zirrhosestatus als Mittel der Wahl empfohlen (9).</p><p>Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)</p><p>Die Fixkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) wurde im Juli 2017 in Europa zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen zugelassen. Beide Wirkstoffe sind direkt antiviral aktiv, weisen aber unterschiedliche Wirkmechanismen auf. GLE ist ein pangenotypischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>codierten Polyproteins in reife Proteine erforderlich und somit für die Virusreplikation essenziell ist. PIB ist ein pangenotypischer Inhibitor von HCV-NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Aufbau von Virionen erforderlich ist (13).</p> <p>Die Fixkombination ist bei CHC vom GT1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) indiziert. Die Behandlung therapienaiver Patienten erfolgt über acht Wochen (ohne Zirrhose) und über zwölf Wochen (mit Zirrhose). Bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-INF + RBV +/- SOF oder mit SOF/RBV versagt hat, variiert die Behandlungsdauer zwischen acht und 16 Wochen abhängig vom GT und vom Zirrhosestatus (13). Bei Leberzirrhose mit mittelschwerer oder schwerer Funktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh B/C) wird GLE/PIB nicht empfohlen bzw. ist die Therapie kontraindiziert. Bei Lebertransplantierten wurde GLE/PIB bisher nicht untersucht. Für HIV-Koinfizierte gelten die gleichen Behandlungsregime wie bei Patienten ohne HIV Infektion. Eine Behandlung ist auch bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion möglich (14). Eine Therapie mit GLE/PIB nach Versagen einer Vorbehandlung mit NS5A- und/oder NS3/4A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (13).</p> <p>Das Therapieregime GLE/PIB wird in der AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 bereits als Mittel der ersten Wahl bei allen GT (mit oder ohne Zirrhose) empfohlen (9). Die aktuelle EASL-Leitlinie sowie die deutsche Leitlinie vom Dezember 2016 berücksichtigen GLE/PIB noch nicht, da es erst im Juli 2017 zugelassen wurde.</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)																		
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 45</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CHC.</p> <p>Der G-BA definierte für Patienten mit CHC <i>sieben</i> Fragestellungen, die in der Tabelle 1 aufgeführt sind.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und ZVT der Nutzenbewertung von GLE/PIB</p> <table border="1" data-bbox="293 778 1245 1399"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>CHC GT1^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + DSV (ggf. + RBV) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>CHC GT2^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/VEL</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>CHC GT3^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/VEL</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>CHC GT4^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + RBV <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>CHC GT5^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	1	CHC GT1 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + DSV (ggf. + RBV) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF	2	CHC GT2 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/VEL	3	CHC GT3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/VEL	4	CHC GT4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + RBV <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF	5	CHC GT5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF	
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a																		
1	CHC GT1 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + DSV (ggf. + RBV) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF																		
2	CHC GT2 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/VEL																		
3	CHC GT3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/VEL																		
4	CHC GT4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + RBV <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF																		
5	CHC GT5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF																		

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. 45–46	6	CHC GT6 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF	
	7	SOF + RBV- therapieerfah- rene Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.	
	<p>a: Vom G-BA festgelegte ZVT</p> <p>b: Therapienaive und therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit Ausnahme der SOF + RBV-therapierfahrenen Patientinnen und Patienten; für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und / oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, wird GLE/PIB gemäß Fachinformation nicht empfohlen.</p>			
<p>Abweichend davon definiert der pharmazeutische Unternehmer (pU) nach dem HCV-Genotyp, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Vorliegen einer Lebertransplantation <i>zwölf</i> verschiedene Patientenpopulationen, respektive <i>zwölf</i> Fragestellungen. Für die Nutzenbewertung ist diese abweichende Einteilung aus Sicht der AkdÄ allerdings nicht relevant, da der pU für die von ihm gebildeten Subpopulationen keine vergleichenden Studien vorlegt.</p>				
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 9 Dossier pU, Modul 4A, S.46	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT für die jeweilige Fragestellung ist in Tabelle 1 aufgeführt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu, da sie dem Wissenstand zum Zeitpunkt der Festlegung entspricht. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass der Behandlungsstandard der CHC durch Neuzulassungen von DAA ständig im Fluss ist, sodass auch nationale und internationale Leitlinien laufend aktualisiert werden müssen. Bereits die im Dezember 2016 aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft 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>Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) berücksichtigt im Gegensatz zu der im April und September 2017 aktualisierten AASLD-Leitlinie nicht alle heute verfügbaren DAA (7;9).</p> <p>Die ZVT des G-BA entspricht daher nicht mehr in allen Subindikationen dem heutigen Stand der medizinischen Erkenntnis, zusammengefasst in der AASLD-Leitlinie vom September 2017.</p> <p>Zum einen haben sich in einigen Indikationen weitere DAA-Kombinationen als gleichwertig mit den vom G-BA vorgegebenen gezeigt und werden in der Leitlinie zu den Mitteln der ersten Wahl gezählt; in anderen Indikationen werden vom G-BA als ZVT festgelegte DAA-Kombinationen in der AASLD-Leitlinie nicht mehr vorrangig (als Evidenzlevel Ia) oder gar nicht mehr genannt.</p> <p>Als Beispiel für die Unterschiede der ZVT des G-BA im Vergleich zu den Empfehlungen der AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 werden exemplarisch die Abweichungen für therapienaive Patienten aufgeführt. Auch bei therapieerfahrenen Patienten bestehen Unterschiede.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beim GT1 ohne Zirrhose empfiehlt die Leitlinie auch EBR/GZR oder SOF/VEL. • Beim GT1 mit Zirrhose wird auch EBR/GZR empfohlen. • Beim GT2 ohne Zirrhose SOF/RBV wird nicht mehr empfohlen, dafür SOF/VEL. • Beim GT3 ohne Zirrhose SOF/RBV wird nicht mehr empfohlen, dafür SOF/VEL oder DCV/SOF. • Beim GT4 ohne Zirrhose wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl sind SOF/VEL und OBV/PTV/r + DSV. 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<ul style="list-style-type: none"> • Beim GT4 mit Zirrhose wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl sind SOF/VEL und OBV/PTV/r + DSV. • Beim GT5/6 wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl ist SOF/VEL. <p>Die Fixkombination OBV/PTV/r ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt verfügbar, sodass OBV/PTV/r + DSV als ZVT nicht mehr relevant ist und entsprechende Empfehlungen in den internationalen Leitlinien für die Versorgung von Patienten in Deutschland irrelevant sind.</p> <p>Beim GT1 wird vom G-BA keine Differenzierung in GT1a und GT1b vorgenommen. Dieses Vorgehen ist aus Sicht der AkdÄ trotz der bisher gering unterschiedlichen SVR12-Raten bei beiden Subtypen des Virus vertretbar.</p> <p>Die AkdÄ weist auch darauf hin, dass bei GT1–6 eine erfolglose Vortherapie bei der Festlegung der ZVT keinen Einfluss hat, mit Ausnahme einer SOF/RBV-Vortherapie, nach der der GBA eine patientenindividuelle Therapie als ZVT vorsieht.</p>										
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 10</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 591 ff.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen</p> <table border="1" data-bbox="295 1161 1223 1375"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>vom pU vorgelegte Daten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1, 3, 4, 5, 6</td> <td>CHC GT1, 3, 4, 5, 6</td> <td>Es wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt. Die Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB wurden deskriptiv dargestellt.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>CHC GT2</td> <td>RCT (CERTAIN-II)</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	vom pU vorgelegte Daten	1, 3, 4, 5, 6	CHC GT1, 3, 4, 5, 6	Es wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt. Die Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB wurden deskriptiv dargestellt.	2	CHC GT2	RCT (CERTAIN-II)	
Fragestellung	Indikation	vom pU vorgelegte Daten									
1, 3, 4, 5, 6	CHC GT1, 3, 4, 5, 6	Es wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt. Die Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB wurden deskriptiv dargestellt.									
2	CHC GT2	RCT (CERTAIN-II)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 373 463 448"></td> <td data-bbox="463 373 663 448"></td> <td data-bbox="663 373 1223 448">Intervention: GLE/PIB Vergleich: SOF + RBV^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 448 463 523">7</td> <td data-bbox="463 448 663 523">therapieerfahrene Patienten</td> <td data-bbox="663 448 1223 523">Fragestellung nicht bearbeitet</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 523 1223 568">a: RBV-Dosierung nicht gemäß deutscher Fachinformation</td> </tr> </table>			Intervention: GLE/PIB Vergleich: SOF + RBV ^a	7	therapieerfahrene Patienten	Fragestellung nicht bearbeitet	a: RBV-Dosierung nicht gemäß deutscher Fachinformation			
		Intervention: GLE/PIB Vergleich: SOF + RBV ^a									
7	therapieerfahrene Patienten	Fragestellung nicht bearbeitet									
a: RBV-Dosierung nicht gemäß deutscher Fachinformation											
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 11 Dossier pU, Modul 4A, S. 95ff; 153 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 11 Dossier pU, Modul 4A, S. 95 Dossier pU, Modul 4A, S. 52 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 564</p>	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Für die Fragestellungen 1 und 3–6 legt der pU keine Vergleiche mit der ZVT vor (weder direkt noch indirekt vergleichende Studien) und präsentiert lediglich deskriptive Ergebnisse aus prospektiven Studien ohne Vergleichsgruppe mit der ZVT.</p> <p>Für GT1 liegt ein randomisierter Vergleich von GLE/PIB mit OBV/PTV/r vor, aber nicht mit OBV/PTV/r + DSV (CERTAIN-I). Für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich fehlt jedoch ein Vergleich von OBV/PTV/r mit OBV/PTV/r + DSV.</p> <p>Der pU reicht für Fragestellung 2 (Patienten mit CHC vom GT2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) die direkt gegen die ZVT (SOF + RBV) vergleichende, randomisierte Studie M15-828 (CERTAIN-II) ein. In CERTAIN-II ist RBV jedoch bei allen Patienten in Bezug auf die Empfehlungen in der deutschen Fachinformation von RBV unterdosiert, nach Schätzung des IQWiG betrug die Unterdosierung bei über 50 % der Patienten 400 mg/d. Die Studie stellt damit keinen Vergleich mit der ZVT dar und wird auch vom pU nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ kann SOF/RBV darüber hinaus nicht mehr als adäquate ZVT angesehen werden, da diese Kombination nach den aktuellen Empfehlungen nicht mehr die vorzugsweise empfohlene DAA-Therapie beim GT2 darstellt (9).</p>										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwei weitere randomisierte Studien bzw. Studien mit randomisierten Vergleichen sind veröffentlicht worden, allerdings nicht gegen die vom GBA festgelegte ZVT. Diese Studien sind daher für diese Nutzenbewertung nicht relevant und werden in der IQWiG-Dossierbewertung nicht gesondert erwähnt (15;16).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht für keine der definierten Fragestellungen den Nachweis eines Zusatznutzens als belegt an. Dies entspricht der Bewertung des pU.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung zu, die sich aus der Methodik und den Kriterien des Nutzenbewertungsverfahrens ergibt. Direkte Vergleiche von GLE/PIB mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT wurden vom pU nicht vorgelegt, relevante adjustierte indirekte Vergleiche und eine einfache Gegenüberstellung der Ergebnisse z. B. zur SVR12 und wichtiger unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur ZVT auch nicht.</p> <p>Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass ein Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in Anbetracht von SVR12-Raten von in der Regel über 95 % für DAA bei adäquater Therapiedauer und ggf. Kombination praktisch nicht mehr belegbar sein wird.</p> <p>Für GLE/PIB zeigt der Vergleich der erreichten Ergebnisse zur SVR, zur Lebensqualität, zu den schweren unerwünschten Ereignissen und zu den Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen – dass auch aus Sicht der AkdÄ von einer Gleichwertigkeit mit der vom G-BA festgelegten ZVT ausgegangen werden kann.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist bei Gleichwertigkeit des therapeutischen Nutzens</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu bewerten, dass GLE/PIB als pangenotypisch wirksame DAA-Therapie das Risiko vermindert, durch ungenügende Berücksichtigung von Auswahlkriterien nicht pangenotypischer Behandlungsalternativen eine für den Patienten nicht optimale Therapie zu wählen. In der praktischen Handhabung der Therapie von CHC besteht damit ein durchaus beträchtlicher Vorteil für GLE/PIB.</p> <p>Vorteil der kürzeren Therapiedauer</p> <p>Im Vergleich zu der bereits in Deutschland zugelassenen weiteren pangenotypischen DAA-Fixkombination SOF/VEL unterscheidet sich GLE/PIB nicht bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit, aber durch den Vorteil, dass GLE/PIB bei mehreren Subpopulationen nur für acht Wochen und damit kürzer als SOF/VEL verabreicht werden muss.</p> <p>Dies ist auch für den Vergleich von GLE/PIB mit EBR/GZR oder SOF/VEL beim GT1, mit SOF/VEL beim GT4 und auch für den Vergleich von GLE/PIB mit SOF/VEL beim GT5/6 zutreffend.</p> <p>Vorteil der Einsetzbarkeit bei Leberzirrhose ohne RBV</p> <p>Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ist GLE/PIB die einzige DAA-Kombination, die nicht mit dem nebenwirkungsreichen RBV kombiniert werden muss. GLE/PIB wird hier über zwölf Wochen eingesetzt.</p> <p>Vorteil der Einsetzbarkeit bei Niereninsuffizienz</p> <p>Ein weiterer durchaus klinisch relevanter Vorteil besteht in der Einsetzbarkeit von GLE/PIB auch bei Patienten in jedem Stadium einer Niereninsuffizienz.</p> <p>Zusammenfassende Bewertung</p> <p>Mittlerweile ist für jede Behandlungssituation bei CHC eine hochwirksame Behandlung mit DAA-Kombinationen verfügbar. Die Auswahl des</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 Dossierbe- wertung, S. 13 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 126</p>	<p>jeweils richtigen Therapieregimes ist jedoch hoch komplex, da als Kriterien Genotyp, Zirrhosestatus, Nierenfunktion bzw. -insuffizienz, Vorbehandlung mit DAA und Infektion mit Virusmutanten mit erhöhter Resistenz zu beachten sind. Die vom G-BA gewählte ZVT spiegelt diese Komplexität der Therapieentscheidung wider. Eine ZVT im Sinne einer pangenotypischen Behandlungsoption unter Einschluss der Patienten mit kompensierter Zirrhose hätte vom G-BA gar nicht benannt werden können.</p> <p>Der Stellenwert von GLE/PIB besteht in der pangenotypischen Therapierbarkeit der CHC mit einer einzigen Wirkstoffkombination in einer, einmal täglich über nur acht (zwölf) Wochen zu verabreichenden Formulierung unabhängig von der Nierenfunktion. Der Vorteil von GLE/PIB besteht also darin, <i>eine</i> Standardbehandlung für alle Genotypen zu ermöglichen und dies unabhängig von der Nierenfunktion.</p> <p>Die in der Dossierbewertung des IQWiG bemängelte zu niedrige RBV-Dosierung in der CERTAIN-II-Studie führte bereits bei mehr als einem Drittel der Patienten im RBV-Arm zu einer Anämie (im Gegensatz zum GLE/PIB-Arm). Bei einer noch höheren RBV-Dosierung wäre diese Nebenwirkung zweifellos noch häufiger bzw. ausgeprägter aufgetreten. GLE/PIB weist somit im Vergleich zu RBV-haltigen Therapieregimes einen durchaus relevanten geringeren Schaden auf.</p> <p>Offene Fragen</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass für Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B/C), für Patienten mit HIV-Koinfektion und für Patienten mit Lebertransplantation und CHC keine ausreichenden Daten zu GLE/PIB vorliegen, obwohl eine Zulassung für lebertransplantierte und HIV-koinfizierte Patienten formal gegeben ist, während es für Patienten mit dekompensierter Zirrhose Child-Pugh B nicht empfohlen wird und bei</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. 725 ff., 735 ff., 816 ff.	<p>Child-Pugh C kontraindiziert ist (13).</p> <p>Weiterhin erscheint die insgesamt geringe Fallzahl in den Studien (insbesondere für die GT4–6) kritisch (in Tabelle 3 dargestellt). Gerade im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen, aber auch auf Hinblick der Wirksamkeit bei diesen Genotypen, ist daher die Übertragbarkeit der Ergebnisse der anderen DAA auf die Kombination GLE/PIB nicht abschließend geklärt.</p> <p>Tabelle 3: Patientenzahlen (17-19)</p> <table border="1" data-bbox="295 691 1160 1082"> <thead> <tr> <th>Genotyp der CHC</th> <th>GT1</th> <th>GT2</th> <th>GT3</th> <th>GT4</th> <th>GT5</th> <th>GT6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Zulassungsstudien (20)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtanzahl behandelter Patienten</td> <td>998</td> <td>466</td> <td>643</td> <td>182</td> <td>32</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Zusätzlich im Dossier des pU (Modul 4a) berücksichtigte Studien:</td> </tr> <tr> <td>CERTAIN I</td> <td>167</td> <td>29</td> <td>32</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CERTAIN II</td> <td>0</td> <td>90</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>EXPEDITION II</td> <td>97</td> <td>9</td> <td>25</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>1262</td> <td>594</td> <td>700</td> <td>199</td> <td>32</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table>	Genotyp der CHC	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6	Zulassungsstudien (20)							Gesamtanzahl behandelter Patienten	998	466	643	182	32	48	Zusätzlich im Dossier des pU (Modul 4a) berücksichtigte Studien:							CERTAIN I	167	29	32	0	0	0	CERTAIN II	0	90	0	0	0	0	EXPEDITION II	97	9	25	17	0	3	Gesamt	1262	594	700	199	32	51	
Genotyp der CHC	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6																																																				
Zulassungsstudien (20)																																																										
Gesamtanzahl behandelter Patienten	998	466	643	182	32	48																																																				
Zusätzlich im Dossier des pU (Modul 4a) berücksichtigte Studien:																																																										
CERTAIN I	167	29	32	0	0	0																																																				
CERTAIN II	0	90	0	0	0	0																																																				
EXPEDITION II	97	9	25	17	0	3																																																				
Gesamt	1262	594	700	199	32	51																																																				
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu und sieht nach den anzuwendenden Kriterien den Zusatznutzen von GLE/PIB bei CHC gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT als nicht belegt an.</p> <p>Die AkdÄ sieht aber in der Verfügbarkeit einer pangenotypischen Behandlungsoption, die auch bei kompensierter Zirrhose und bei Niereninsuffizienz einsetzbar ist und keine Kombination mit RBV erfordert, einen klinischen Fortschritt.</p>																																																									

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: 22. November 2017). Berlin, 25. Juli 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015:
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/29_16.pdf?blob=publicationFile (letzter Zugriff: 22. November 2017).
Epidemiologisches Bulletin, 2016; 29: 256-268.
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: 22. November 2017). Köln, Auftrag: A16-48, Version 1.0, IQWiG-Bericht–Nr. 448, Stand: 13. Oktober 2016.
4. 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.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V -
Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C), Nr. 492, A16-75, Version 1.0, Stand: 10. März 2017. Berlin, Stand: 5. April 2017.
6. Bang CS, Song IH: Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review
and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2017; 17: 46.
7. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS): 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: 22. November 2017). Stand: Dezember 2016.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2016; 66: 153-194.
9. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Letzte
Änderung: 21. September 2017.
10. Sacco R, Mirabile A, Giacomelli L et al.: Report from european association for the study of the liver: HCC Summit, Geneva, Switzerland, 2-5
February 2017. Future Oncol 2017; 13: 1297-1300.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2016.
12. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.
13. AbbVie Ltd: Fachinformation "Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.

14. Gane E, Lawitz E, Pugatch D et al.: Glecaprevir and Pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017; 377: 1448-1455.
15. Gane E, Poordad F, Wang S et al.: High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 151: 651-659 e651.
16. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A et al.: Glecaprevir and Pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology* 2017; 66: 389-397.
17. Rockstroh JL, K.; Viani, R.M.; Orkin, C.; Wyles, D.; Luetkemeyer, A.; Soto-Malave, R.; Flisiak, R.; Bhagani, S.; Sherman, K.E.; Shimonova, T.; Ruane, P.; Sasadeusz, J.; Slim, J.; Zhang, Z.; Ng, T.I.; Trinh, R.; Sulkowski, M.: Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 Study. *Journal of Hepatology* 2017; Volume 66: Supplement, Seite 102–103.
18. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F et al.: Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017.
19. Chayama K, Suzuki F, Karino Y et al.: Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2017.
20. European Medicines Agency (EMA): Maviret® – Glecaprevir/Pibrentasvir: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004430/WC500233679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004430/WC500233679.pdf) (letzter Zugriff: 21. November 2017). EMA/449689/2017, Procedure No. EMEA/H/C/004430/0000, London, 22. Juni 2017.