

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

Datum	5. August 2019
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen), Nr. 792, A19-33, Version 1.0, Stand: 11.07.2019
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>Die Hepatitis C (HC) ist eine viral bedingte Entzündung der Leber, die bei den meisten Patienten chronisch verläuft (1). Dem Robert Koch-Institut (RKI) wurden im Jahr 2018 5826 HC-Erkrankungen (Erstdiagnosen) gemeldet, wobei bei Männern 9,7 Erstdiagnosen und bei Frauen 4,4 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner verzeichnet wurden (2).</p> <p>Häufigkeit der chronischen Hepatitis C (CHC) im Kindes- und Jugendalter</p> <p>Entsprechend den Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) traten im Jahr 2015 insgesamt 25 Fälle und im Jahr 2016 21 Fälle von erstdiagnostizierter HC auf. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 0,53 und 0,45 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner. Für die Population der Jugendlichen gibt es keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Im Jahr 2015 war die Inzidenz bei männlichen Jugendlichen mit 0,7 pro 100.000 doppelt so hoch wie bei den weiblichen Jugendlichen mit 0,35 pro 100.000; 2016 lag sie bei den weiblichen Jugendlichen höher (3). Da die Bestimmungen der Transaminasen und der Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Kindern und Jugendlichen deutlich seltener erfolgen als bei Erwachsenen, ist eine hohe Dunkelziffer der HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen möglich.</p> <p>Verlauf der CHC im Kindes- und Jugendalter</p> <p>Für die Folgen der CHC ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser. Bei 20 % der infizierten Kinder und Jugendlichen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird das Virus spontan eliminiert. Bei 80 % der Infizierten dieser Altersgruppe führt die Infektion mit dem HCV zu einer chronischen Erkrankung mit persistierender Virusreplikation. Die Infektion ist auch während der Kindheit in der Regel asymptomatisch. Eine geringe Hepatomegalie wird bei 10 % der Kinder und Jugendlichen nachgewiesen. 50 % der Patienten zeigen erhöhte Transaminasen. Extrahepatische Manifestationen sind selten, von diesen sind die subklinische Hypothyreose und die Autoimmunthyreoditis relativ häufig. Histopathologische Veränderungen der Leber sind selbst 20 Jahre nach einer Infektion im Kindes- und Jugendalter selten nachweisbar. Die Fibrose der Leber korreliert mit dem Lebensalter, der Dauer der Infektion und der Gewebsnekrose. Dass ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei HCV-Infektion meist in zirrhotischer Leber auftritt, ist im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Erst im Erwachsenenalter kommt es bei persistierender Infektion bei einem relevanten Teil der Patienten zu einer zunehmenden Fibrose bis zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des HCC und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. Die CHC von Kindern und Jugendlichen ist damit eine Ursache relevanter Morbidität und Mortalität im späteren Lebensalter (4).</p> <p>Aktuelle Therapie der CHC bei Kindern und Jugendlichen</p> <p>Ziel einer Therapie der CHC ist auch im Kindes- und Jugendalter die vollständige und anhaltende Viruselimination, um die Folgen einer persistierenden Infektion wie Leberfibrose und -zirrhose oder HCC zu vermeiden. Korrespondierend zu den Empfehlungen im Erwachsenenalter sollten alle Kinder und Jugendlichen mit einer HCV-Infektion – therapienaiv oder therapiefähig – und unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung oder dem Vorliegen extrahepatischer Manifestationen behandelt werden. Zurzeit sind die in Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe zur Behandlung der HCV-Infektion von Kindern und Jugendlichen zugelassen, wobei</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
<p>interferon(IFN)-basierte Therapien von IFN-freien Behandlungsschemata mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) zu unterscheiden sind.</p> <p>Tabelle 1: Wirkstoffe, die zur Behandlung der HCV-Infektion von Kindern und Jugendlichen zugelassen sind</p> <table border="1" data-bbox="163 555 1104 1145"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Alter (Jahre)</th> <th>Genotyp</th> <th>Dosierung</th> <th>Applikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interferon alfa-2b</td> <td>3–18</td> <td>1–6</td> <td>6 x 10⁶ IU/m² 3 x wöchentlich</td> <td>subkutan</td> </tr> <tr> <td>Peginterferon alfa-2a</td> <td>5–18</td> <td>1–6</td> <td>100 µg/m² wöchentlich</td> <td>subkutan</td> </tr> <tr> <td>Peginterferon alfa-2b</td> <td>3–18</td> <td>1–6</td> <td>1,5 µg/kg wöchentlich</td> <td>subkutan</td> </tr> <tr> <td>Ribavirin</td> <td>1–18</td> <td>1–6</td> <td>15 mg/kg pro Tag, aufgeteilt in zwei Dosen</td> <td>oral</td> </tr> <tr> <td>Sofosbuvir</td> <td>12–17</td> <td>2,3</td> <td>400 mg täglich</td> <td>oral</td> </tr> <tr> <td>Ledipasvir/ Sofosbuvir</td> <td>12–17</td> <td>1, 4–6</td> <td>90 mg/400 mg täglich</td> <td>oral</td> </tr> <tr> <td>Glecaprevir/ Pibrentasvir</td> <td>12–17</td> <td>1–6</td> <td>100 mg/40 mg 3 x täglich</td> <td>oral</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bedeutung der SVR (Sustained Virological Response) als Therapieziel</p> <p>Zur Bedeutung der SVR als Endpunkt in den klinischen Studien verweist die AkdÄ auf die Ausführungen in den Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) vom 7. November 2016 und von Elbasvir/Grazoprevir vom 5. April 2017 (5;6). Es liegt eine breite Datenbasis vor, die die Einschätzung der AkdÄ stützt und beim Erreichen</p>	Wirkstoff	Alter (Jahre)	Genotyp	Dosierung	Applikation	Interferon alfa-2b	3–18	1–6	6 x 10 ⁶ IU/m ² 3 x wöchentlich	subkutan	Peginterferon alfa-2a	5–18	1–6	100 µg/m ² wöchentlich	subkutan	Peginterferon alfa-2b	3–18	1–6	1,5 µg/kg wöchentlich	subkutan	Ribavirin	1–18	1–6	15 mg/kg pro Tag, aufgeteilt in zwei Dosen	oral	Sofosbuvir	12–17	2,3	400 mg täglich	oral	Ledipasvir/ Sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90 mg/400 mg täglich	oral	Glecaprevir/ Pibrentasvir	12–17	1–6	100 mg/40 mg 3 x täglich	oral	
Wirkstoff	Alter (Jahre)	Genotyp	Dosierung	Applikation																																					
Interferon alfa-2b	3–18	1–6	6 x 10 ⁶ IU/m ² 3 x wöchentlich	subkutan																																					
Peginterferon alfa-2a	5–18	1–6	100 µg/m ² wöchentlich	subkutan																																					
Peginterferon alfa-2b	3–18	1–6	1,5 µg/kg wöchentlich	subkutan																																					
Ribavirin	1–18	1–6	15 mg/kg pro Tag, aufgeteilt in zwei Dosen	oral																																					
Sofosbuvir	12–17	2,3	400 mg täglich	oral																																					
Ledipasvir/ Sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90 mg/400 mg täglich	oral																																					
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12–17	1–6	100 mg/40 mg 3 x täglich	oral																																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer SVR eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose belegt (5).</p> <p>Nach einer Metaanalyse von Ergebnissen vorwiegend aus Kohortenstudien geht eine Therapie mit antiviralen Mitteln bei CHC beim Erreichen einer SVR mit einer Reduktion des HCC-Risikos um etwa 80 % einher, mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um etwa 75 % sowie mit einer Reduktion der leberspezifischen Mortalität um 87 % (7). Aus Sicht der AkdÄ belegt diese Evidenz den Zusammenhang zwischen SVR und patientenrelevantem Nutzen. Dies bestätigen die wenigen bisher zur Verfügung stehenden Langzeitstudien im Kindes- und Jugendalter für die SVR nach Behandlung mit DAA und nach Behandlung mit Peginterferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV).</p> <p>Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)</p> <p>Die Fixkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) wurde erstmals 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-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 (8).</p> <p>Die Indikation von GLE/PIB wurde 2019 erweitert. Es ist jetzt auch für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der CHC zugelassen (8).</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. 6	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Zu bewerten ist der Zusatznutzen von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung von jugendlichen Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC.</p> <p>Der G-BA legte als ZVT für jugendliche Patienten mit chronischer HCV-Infektion Genotyp (GT) 1, GT4, GT5 oder GT6 Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und für Patienten mit GT2 oder GT3 Sofosbuvir (SOF) + RBV fest.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.</p> <p>Aus der Festlegung der ZVT durch den G-BA für das neue Anwendungsgebiet ergeben sich zwei Fragestellungen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden.</p> <p>Der G-BA definierte für Patienten mit CHC zwei Fragestellungen, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.</p> <p>Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von GLE/PIB</p> <table border="1" data-bbox="329 1106 1205 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="329 1106 463 1177">Fragestellung</th> <th data-bbox="463 1106 869 1177">Indikation</th> <th data-bbox="869 1106 1205 1177">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="329 1177 463 1278">1</td> <td data-bbox="463 1177 869 1278">Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6</td> <td data-bbox="869 1177 1205 1278">Ledipasvir/Sofosbuvir</td> </tr> <tr> <td data-bbox="329 1278 463 1375">2</td> <td data-bbox="463 1278 869 1375">Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3</td> <td data-bbox="869 1278 1205 1375">Sofosbuvir + Ribavirin</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir	2	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir									
2	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. HCV: Hepatitis-C-Virus</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6–8</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 85</p>	<p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Studie</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit GLE/PIB in der relevanten Population (Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren), sondern nur die einarmige Studie DORA vor.</p> <p>Design</p> <p>In der Kohorte 1 der Studie wurden Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren über 8 bis 16 Wochen mit GLE/PIB behandelt.</p> <p>Es wurden therapienaive sowie IFN- und SOF-vorbehandelte Jugendliche ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Abhängig vom Land, von der Vorbehandlung, vom Genotyp und vom Zirrhosestatus wurden die Patienten über 8, 12 oder 16 Wochen mit GLE/PIB 300 mg/120 mg einmal täglich behandelt, alle Patienten wurden 144 Wochen nachbeobachtet.</p> <p>Studienpopulation</p> <p>In beiden Teilpopulationen der Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT1, GT4, GT5 oder GT6 bzw. mit GT2 oder GT3 lag der Anteil der Patienten weiblichen Geschlechts zwischen 55,0 % und 57,1 %. Das mittlere Alter der Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT1, GT4, GT5 oder GT6 war mit 14,2 Jahren etwas niedriger als bei den Patienten mit GT2 oder GT3, die im Mittel 14,4 Jahre alt waren.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Kohorte 1 waren 37 Patienten (78,7 %) mit HCV GT1, drei Patienten (6,4 %) mit HCV GT2, vier Patienten (8,5 %) mit HCV GT3 und drei Patienten mit HCV GT4 eingeschlossen. Hierbei waren 24 Patienten (51,1 %) mit HCV Subgenotyp 1a und 13 Patienten (27,7 %) mit HCV Subgenotyp 1b eingeschlossen. Keiner der Patienten hatte eine Zirrhose der Leber und lediglich jeweils ein Patient wies eine Leberfibrose mit Fibrorestadium F2 bzw. F3 nach METAVIR auf. Die restlichen Patienten hatte keine oder nur einer geringgradige Leberfibrose (Fibrorestadium F0–F1).</p> <p>Vorbehandelt waren 20,0 % der Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT1, GT4, GT5 oder GT6 und 42,9 % der Patienten mit GT2 oder GT3. Die Vorbehandlung war bei allen Patienten mit IFN-basiertem Regime erfolgt. Eine große Mehrheit der Patienten hatte auf die Vorbehandlung nicht angesprochen, ein Patient hatte nach der Vorbehandlung einen Rückfall erlitten. Eine HCV-HIV-Koinfektion wiesen zwei der Patienten (4,3 %) in Kohorte 1 auf.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung Tab. 10, S. 27; Dossier pU Modul 4A Tab. 4-63 bis 4-65, S. 170–172</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, anhaltendem virologischen Ansprechen zwölf Wochen nach Behandlungsende (SVR12), gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen mit dem Patient-Reported-Outcome(PRO)-Instrument Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) und unter Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse (UE).</p> <p>Kein Patient verstarb während der DORA-Studie. Alle 47 Patienten (100 %) erreichten eine SVR12.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<p>Ein Anstieg des PedsQL-Scores zeigt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Lebensqualität der Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT1, GT4, GT5 oder GT6, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte zwischen Baseline und Ende der Behandlung bzw. zwölf Wochen nach Behandlungsende, blieb weitgehend konstant – unabhängig davon, ob die Einschätzung vom Patienten selbst oder durch einen Stellvertreter ausgefüllt wurde. Dieses Ergebnis zeigt somit, dass Patienten mit GLE/PIB-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT2 oder GT3 sind aufgrund der geringen Patientenzahl (sieben Patienten) nicht aussagekräftig.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)</p> <table border="1" data-bbox="331 874 1205 1391"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Zeitpunkt</th> <th colspan="2">Fragestellung 1 Patienten mit HCV GT1, 4, 5 oder 6</th> <th colspan="2">Fragestellung 2 Patienten mit HCV GT2 oder 3</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Veränderung MW (SD)</th> <th>N</th> <th>Veränderung MW (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Gesamtscore</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Overall</td> </tr> <tr> <td>Veränderung bis EOT</td> <td>37</td> <td>1,87 (8,046)</td> <td>7</td> <td>4,50 (5,868)</td> </tr> <tr> <td>Veränderung bis Nach- behandlungswoche 12</td> <td>37</td> <td>-0,32 (8,922)</td> <td>7</td> <td>0,78 (7,364)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Körperliche Gesundheit</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Overall</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt Zeitpunkt	Fragestellung 1 Patienten mit HCV GT1, 4, 5 oder 6		Fragestellung 2 Patienten mit HCV GT2 oder 3		N	Veränderung MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)	Gesamtscore					Overall					Veränderung bis EOT	37	1,87 (8,046)	7	4,50 (5,868)	Veränderung bis Nach- behandlungswoche 12	37	-0,32 (8,922)	7	0,78 (7,364)	Körperliche Gesundheit					Overall					
Endpunkt Zeitpunkt	Fragestellung 1 Patienten mit HCV GT1, 4, 5 oder 6		Fragestellung 2 Patienten mit HCV GT2 oder 3																																						
	N	Veränderung MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)																																					
Gesamtscore																																									
Overall																																									
Veränderung bis EOT	37	1,87 (8,046)	7	4,50 (5,868)																																					
Veränderung bis Nach- behandlungswoche 12	37	-0,32 (8,922)	7	0,78 (7,364)																																					
Körperliche Gesundheit																																									
Overall																																									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Veränderung bis EOT	37	1,10 (9,206)	7	6,70 (7,953)	
	Veränderung bis Nach- behandlungswoche 12	37	-1,10 (9,352)	7	1,34 (9,859)	
	Psychosoziale Gesundheit					
	<i>Overall</i>					
	Veränderung bis EOT	37	2,27 (9,787)	7	3,33 (5,853)	
	Veränderung bis Nach- behandlungswoche 12	37	0,09 (11,620)	7	0,48 (7,620)	
	Emotionale Funktionsfähigkeit					
	<i>Overall</i>					
	Veränderung bis EOT	37	0,64 (12,443)	7	10,00 (14,142)	
	Veränderung bis Nach- behandlungswoche 12	37	-0,54 (14,423)	7	0,00 (13,844)	
	Soziale Funktionsfähigkeit					
	<i>Overall</i>					
	Veränderung bis EOT	37	0,81 (11,457)	7	5,00 (7,638)	
	Veränderung bis Nach- behandlungswoche 12	37	-1,62 (15,593)	7	2,14 (9,063)	
	Schulische Funktionsfähigkeit					
	<i>Overall</i>					
	Veränderung bis EOT	37	5,27 (14,622)	7	-5,00 (16,330)	

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" data-bbox="331 395 1202 531"> <tr> <td>Veränderung bis Nachbehandlungswochen 12</td> <td>37</td> <td>2,43 (14,607)</td> <td>7</td> <td>-0,71 (9,322)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; EOT: Behandlungsende</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 550 1202 989">Die Gesamtrate UE lag bei Patienten mit chronischer GT1, GT4, GT5 oder GT6 HCV-Infektion bei 87,2 %, bei Patienten mit GT2 oder GT3 bei 100,0 %. Bei neun Patienten (22,5 %) mit chronischer GT1, GT4, GT5 oder GT6 HCV-Infektion und bei keinem Patienten mit GT2 oder GT3 trat ein DAA-bezogenes UE auf. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE ab und kein Patient hatte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Die UE von speziellem Interesse, hepatische Dekompensation / Leberversagen sowie HCC traten ebenfalls bei keinem der Patienten auf. Lediglich einer der Patienten mit chronischer GT1, GT4, GT5 oder GT6 HCV-Infektion hatte ein UE vom Grad 3. Es handelte sich dabei um eine Depression, wobei der betroffene Patient bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte von Depression bzw. bipolaren Störung aufwies.</p> <p data-bbox="331 1005 1030 1037">Tabelle 4: Ergebnisse für Mortalität, Morbidität und UE</p> <table border="1" data-bbox="331 1045 1202 1356"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Fragestellung 1 Patienten mit HCV GT1, 4, 5 oder 6</th> <th colspan="2">Fragestellung 2 Patienten mit HCV GT2 oder 3</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle</td> <td>40</td> <td>0</td> <td>7</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Morbidität</td> </tr> </tbody> </table>	Veränderung bis Nachbehandlungswochen 12	37	2,43 (14,607)	7	-0,71 (9,322)	HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; EOT: Behandlungsende					Endpunkt	Fragestellung 1 Patienten mit HCV GT1, 4, 5 oder 6		Fragestellung 2 Patienten mit HCV GT2 oder 3		N	n (%)	N	n (%)	Mortalität					Todesfälle	40	0	7	0	Morbidität					
Veränderung bis Nachbehandlungswochen 12	37	2,43 (14,607)	7	-0,71 (9,322)																																
HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; EOT: Behandlungsende																																				
Endpunkt	Fragestellung 1 Patienten mit HCV GT1, 4, 5 oder 6		Fragestellung 2 Patienten mit HCV GT2 oder 3																																	
	N	n (%)	N	n (%)																																
Mortalität																																				
Todesfälle	40	0	7	0																																
Morbidität																																				

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="331 395 680 443">SVR12</td> <td data-bbox="680 395 752 443">40</td> <td data-bbox="752 395 960 443">40 (100 %)</td> <td data-bbox="960 395 1034 443">7</td> <td data-bbox="1034 395 1205 443">7 (100 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="331 443 1205 496">UE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 496 680 549">Gesamtrate UE</td> <td data-bbox="680 496 752 549">40</td> <td data-bbox="752 496 960 549">34 (85 %)</td> <td data-bbox="960 496 1034 549">7</td> <td data-bbox="1034 496 1205 549">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 549 680 624">Therapieabbrüche aufgrund UE</td> <td data-bbox="680 549 752 624">40</td> <td data-bbox="752 549 960 624">0</td> <td data-bbox="960 549 1034 624">7</td> <td data-bbox="1034 549 1205 624">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 624 680 676">UE vom Grad</td> <td data-bbox="680 624 752 676">40</td> <td data-bbox="752 624 960 676">1 (2,5 %)</td> <td data-bbox="960 624 1034 676">7</td> <td data-bbox="1034 624 1205 676">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 676 680 729">SUE</td> <td data-bbox="680 676 752 729">40</td> <td data-bbox="752 676 960 729">0</td> <td data-bbox="960 676 1034 729">7</td> <td data-bbox="1034 676 1205 729">0</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="331 729 1205 782">UE von speziellem Interesse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 782 680 857">hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen</td> <td data-bbox="680 782 752 857">40</td> <td data-bbox="752 782 960 857">0</td> <td data-bbox="960 782 1034 857">7</td> <td data-bbox="1034 782 1205 857">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 857 680 909">HCC</td> <td data-bbox="680 857 752 909">40</td> <td data-bbox="752 857 960 909">0</td> <td data-bbox="960 857 1034 909">7</td> <td data-bbox="1034 857 1205 909">0</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="331 909 1205 970">HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; SVR: Sustained Virological Response; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE</td> </tr> </table>	SVR12	40	40 (100 %)	7	7 (100 %)	UE					Gesamtrate UE	40	34 (85 %)	7	0	Therapieabbrüche aufgrund UE	40	0	7	0	UE vom Grad	40	1 (2,5 %)	7	0	SUE	40	0	7	0	UE von speziellem Interesse					hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen	40	0	7	0	HCC	40	0	7	0	HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; SVR: Sustained Virological Response; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE									
SVR12	40	40 (100 %)	7	7 (100 %)																																																				
UE																																																								
Gesamtrate UE	40	34 (85 %)	7	0																																																				
Therapieabbrüche aufgrund UE	40	0	7	0																																																				
UE vom Grad	40	1 (2,5 %)	7	0																																																				
SUE	40	0	7	0																																																				
UE von speziellem Interesse																																																								
hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen	40	0	7	0																																																				
HCC	40	0	7	0																																																				
HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; SVR: Sustained Virological Response; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE																																																								
Dossier pU Modul 4A S. 165–166	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Übereinstimmend mit dem pU konstatiert die AkdÄ, dass für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion die Auswahl an zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der Erkrankung bisher sehr begrenzt war. Mit LDV/SOF ± RBV und SOF + RBV stehen zwei IFN-freie Therapieoptionen zur Verfügung, beide erfordern aber die Gabe von RBV (3;9). Die Einnahme von RBV muss verteilt auf mehrere Gaben zu zwei Tageszeitpunkten erfolgen. Insbesondere ist aber zu berücksichtigen, dass unter einer Behandlung mit RBV häufig unerwünschte Nebenwirkungen auftreten (vor allem eine Anämie) (10). Weiterhin werden in einigen Patientengruppen</p>																																																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unzureichende Heilungsraten erreicht (bspw. bei HCV-GT3-Patienten mit Vorbehandlung und/oder Zirrhose). In einigen Patientengruppen ist zudem je nach Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus mit den bislang zugelassenen Therapieoptionen eine Therapiedauern von 12–24 Wochen erforderlich (11;12).</p> <p>Es fehlen für die Behandlung von jugendlichen Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion Therapieoptionen, welche die Heilungsraten in einem klinisch relevanten Maße erhöhen, die notwendige Therapiedauer verkürzen und das Nebenwirkungsspektrum minimieren.</p> <p>GLE/PIB bietet für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren eine solche Therapieoption, einsetzbar bei allen HCV-Genotypen. Folgende Vorteile sind dabei klinisch relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Notwendigkeit der Gabe von RBV • zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten). Für einige dieser Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption (bspw. Patienten mit HCV-GT2-Infektion sowie therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose). • hohe Heilungsraten von 100 % (SVR12) bei jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) über alle untersuchten Genotypen • pangentypisch kurze Behandlungsdauer von acht Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive ohne Zirrhose) • hohe Resistenzbarriere (keine Notwendigkeit zur Resistenztestung) 	

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 2.3., S. 8	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme einmal täglich <p>Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG, wenn man die Kriterien der Evidenz und der Arzneimittelnutzenverordnung zugrunde legt, dass sich anhand der vorgelegten einarmigen Studie DORA für beide Fragestellungen (1 und 2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von GLE/PIB gegenüber der ZVT bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion ableiten lässt.</p> <p>Für das IQWiG ist die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis einarmiger Studien nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur ZVT möglich (13). In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Kohorte 1 der Studie DORA für Nutzen- und Schadenendpunkte für das IQWiG jedoch in derselben Größenordnung wie diejenigen der ZVT LDV/SOF und SOF + RBV in den entsprechenden einarmigen Studien. Indirekte Vergleiche, aus denen sich ein Zusatznutzen für GLE/PIB ergeben könnte, wurden vom pU nicht vorgelegt.</p> <p>Insgesamt legt der pU damit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT vor.</p> <p>Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass mit GLE/PIB erstmals eine Wirkstoffkombination zur Verfügung steht, mit der jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit den Genotypen 1–6 (ohne/ mit Zirrhose) ohne die zusätzliche Gabe von RBV und die damit verbundene schwere Nebenwirkung Anämie sowie Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (einschl. Dialysepatienten) bei gleichzeitigem Erreichen der SVR12 bei 100 % der Patienten behandelt werden</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können. Dies stellt nach Auffassung der AkdÄ einen Zusatznutzen für GLE/PIB im Vergleich zur ZVT dar.	
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht für die Wirkstoffkombination GLE/PIB übereinstimmend mit dem IQWiG nach den Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung für die Fragestellungen 1 und 2 keinen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT.</p> <p>Die erstmals mögliche RBV-freie Therapie für jugendliche Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Genotypen 1–6, ohne/mit Zirrhose), die auch Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (einschl. Dialysepatienten) einschließt, ist aus ärztlicher und aus Patientensicht jedoch als Zusatznutzen zu bewerten.</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: 26. Juli 2019). Berlin, 25. Juli 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Hepatitis-C-Melddaten nach IfSG, 2016–2018: Auswirkungen der Änderungen von Falldefinition und Meldepflicht. Epidemiol Bull, 2019; 30: 275-288.
3. Gilead Sciences GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sofosbuvir (Sovaldi®): Modul 3 A: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren (Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2148/2017-10-11_Modul3A_Sofosbuvir.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Stand: 11. Oktober 2017.

4. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A et al.: Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the hepatology committee of european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 505-515.
5. 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: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sofosbuvir-Velpatasvir/Sofosbuvir-Velpatasvir-EB.pdf> (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Berlin, Stand: 7. November 2016.
6. 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: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Elbasvir-Grazoprevir/Elbasvir-Grazoprevir-EB.pdf> (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Berlin, Stand: 5. April 2017.
7. 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.
8. AbbVie Ltd: Fachinformation "Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten". Stand: März 2019.
9. Gilead Sciences GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®): Modul 3 A: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren (Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2052/2017-08-15_Modul3A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Stand: 15. August 2017.
10. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al.: [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. Z Gastroenterol 2018; 56: 756-838.
11. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Sovaldi® 400 mg Filmtabletten". Stand: November 2018.
12. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2019.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 5.0: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Köln, 10. Juli 2017.