

Anlage III

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

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 23. März 2015 |
| Stellungnahme zu | Ledipasvir/Sofosbuvir, Nr. 282, A14-44, Version 1.0, 26.02.2015 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de |

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Allgemeine Aspekte</u></p> <p>Häufigkeit und Verlauf der chronischen Hepatitis C (CHC)</p> <p>Für die Pathogenese der CHC ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser.</p> <p>Die Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV) führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Infektion und bei einem relevanten Teil der chronisch Infizierten zu einer zunehmenden Fibrose bis zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des hepatozellulären Karzinoms und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. CHC ist damit Ursache relevanter Morbidität und Mortalität.</p> <p>Die Inzidenz dem Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeter CHC betrug n = 5004 (Erstdiagnosen) im Jahr 2012 (1). In der GKV-Zielpopulation ist nach IQWiG-Dossierbewertung Ledipasvir/Sofosbuvir, S. 136, Tab. 36 von ca. 217.000 erwachsenen Versicherten mit CHC auszugehen. Diese Schätzung ist niedriger, als die IQWiG-Annahme von 242.100 erwachsenen Versicherten mit CHC in der IQWiG-Dossierbewertung Daclatasvir (2) und der Annahme von 293.380 erwachsenen Versicherten mit CHC in der IQWiG-Dossierbewertung Sofosbuvir (3), ohne dass die Gründe dafür erkennbar wären.</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 Virusrep-</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>et. al 2011 (9) sowie Innes et al. 2011 (10) und Maruoka et al. 2012 (11) bestätigen diese Ergebnisse.</p> <p>Das IQWiG verweist bzgl. der SVR auf die Ausführungen zur frühen Nutzenbewertung von Telaprevir und Boceprevir und berücksichtigt nicht danach publizierte Evidenz, welche die Einschätzung der AkdÄ stützt:</p> <p>Van der Meer et al. 2012 (12;13) haben für Patienten mit Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose (n = 530) bei einer Beobachtungszeit von im Mittel 8,4 Jahren zeigen können, dass SVR assoziiert war mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio [HR] 0,26; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,14–0,49; p < 0,001) und einem reduzierten Risiko für leberbezogene Mortalität und Transplantation (HR 0,06; 95 % CI 0,02–0,19; p < 0,001). Patienten mit einer SVR hatten eine kumulative Zehn-Jahres-Überlebensrate von 91,1 % (95 % CI 85,5–96,7), Patienten ohne SVR von 74,0 % (95 % CI 71,6–79,8) (p < 0,001).</p> <p>McCombs et al. 2014 (14) haben in einer Kohortenstudie (n = 28.769) zeigen können, dass das Erreichen von SVR das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Hepatitis C um 45 % reduziert.</p> <p>Dieperink et al. 2014 (15) haben in einer retrospektiven Analyse gezeigt, dass bei CHC das Erreichen von SVR die Mortalität (HR 0,47; 95 % CI 0,26–0,85; p = 0,012) und die leberassoziierte Mortalität senkt (HR 0,23; 95 % CI 0,08–0,66; p = 0,007).</p> <p>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>Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und des Scottish Medicines Con-</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>sortium (SMC).</p> <p>Bisherige Therapie der chronischen Hepatitis C</p> <p>Für die Behandlung der CHC stehen – unabhängig vom Genotyp (GT) – pegyliertes Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) zur Verfügung. Im Jahr 2011 wurden die Protease-Inhibitoren Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TEL) in Deutschland zur Behandlung der Hepatitis C beim GT 1 zugelassen. Diese werden nur in Kombination mit PEG-IFN und RBV eingesetzt.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Alle Interferon enthaltenden Behandlungsregime sind durch erhebliche Nebenwirkungen belastet, welche sich in den nebenwirkungsbedingten Abbruchraten der Therapien von > 10 % widerspiegeln.2. Die Erfolgsraten (SVR) der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) liegen in Abhängigkeit von HCV-Genotyp und Prognoseparametern wie z. B. dem Vorliegen einer Leberzirrhose oder Zustand nach erfolgloser Therapie der CHC zwischen 32 % und 77 % ((3), S. 118).3. Für Patienten nach erfolgloser Therapie der CHC ist die Wiederholung der ZVT nur bei einem Teil der Patienten möglich und führt nur bei einem Teil der erneut Behandelten zu einer SVR. SVR-Raten der Re-Therapie liegen für Non-Responder bei erster Therapie zwischen 9 % und 41 % und für Relapse-Patienten zwischen 24 % und 83 % je nach Genotyp und prognoserelevanten Patientenfaktoren. <p>Bisher nicht oder nicht erfolgreich behandelbare Patienten mit CHC</p> <p>Nur für einen Teil der CHC-Patienten bietet die bisher verfügbare Therapie eine Behandlungsoption: Maasoumy et al. 2013 fanden, dass von 208 CHC-Patienten mit GT 1 103 wegen Kontraindikationen gegen eine Triple-Therapie (PEG-IFN, RBV, TEL oder BOC) nicht behandelt werden konnten (16).</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>McCombs et al. 2014 (14) fanden, dass von 28.769 CHC-Patienten 24,3 % mit Interferon (IFN) behandelt wurden.</p> <p>Bei den mit ZVT behandelten Patienten blieb die Behandlung bei 23–68 % ohne Erfolg.</p> <p>Der relevante Anteil von CHC-Patienten, der mit den bisher verfügbaren Therapien nicht oder nicht erfolgreich behandelt werden kann, unterstreicht den Bedarf an weiteren neuen therapeutischen Optionen für CHC.</p> <p>Die Zulassung der oral einmal täglich einzunehmenden Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) ermöglicht eine IFN-freie CHC-Therapie. LDV/SOF stellt nach den in ihrem Zusatznutzen bereits bewerteten Wirkstoffen Sofosbuvir (SOF), Simeprevir (SIM) und Daclatasvir (DCV) eine Erweiterung des Behandlungsspektrums der Genotypen 1, 3 (kompensierte Zirrhose und/oder therapieerfahren) und 4 der CHC-Infektion dar.</p> <p>LDV ist wie DCV ein Inhibitor des viralen Nichtstrukturproteins 5A (NS5A). Das auch als Monosubstanz zur Verfügung stehende SOF ist ein Inhibitor der RNA-Polymerase NS5B des HCV.</p> <p>Mit LDV/SOF ist das Erreichen einer SVR durch eine IFN-freie Behandlung möglich. In Anbetracht der belastenden Nebenwirkungen von IFN und der Anwendungseinschränkung durch Kontraindikationen für IFN ist dies ein wesentlicher Fortschritt der Therapie der CHC.</p> <p>Mit LDV/SOF eröffnet sich eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Kontraindikationen gegen bzw. Unverträglichkeit von IFN.</p> <p>Auch die signifikant und klinisch relevante niedrigere Rate von nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen unter IFN-freien LDV/SOF-</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Regimen im Vergleich zu IFN enthaltenden Therapieregimen ist ein Hinweis auf eine deutlich bessere Verträglichkeit von LDV/SOF im Vergleich zu IFN.</p> <p>Die Zulassung von LDV/SOF und die erwarteten Neuzulassungen weiterer DAA (directly acting antivirals) beeinflussen bereits jetzt den therapeutischen Algorithmus im Versorgungsalltag, da sich Patienten und Ärzte in Fällen nicht dringlicher Behandlungsindikation häufig dafür entscheiden, auf eine IFN-basierte Therapie zugunsten zukünftiger IFN-freier Behandlungsoptionen zu verzichten.</p> <p><u>Grenzen der vorliegenden Nutzenbewertung von LDV/SOF</u></p> <p>Die im Folgenden dargelegten Kommentare zum und Bewertungen des Zusatznutzens von LDV/SOF im Vergleich zu der jeweiligen vom G-BA vorgegebenen ZVT beziehen sich auf den Zeitpunkt der Markteinführung von LDV/SOF. Verfahrensbedingt kann die Bewertung eines eventuellen <i>zukünftigen Potenzials</i> von LDV/SOF nicht im Rahmen dieses aktuellen Verfahrens der frühen Nutzenbewertung erfolgen.</p> <p>Eine weitere Einschränkung ist, dass zur Re-Therapie von Patienten mit GT 1 und kompensierter Zirrhose gemäß der Zulassung LDV/SOF ohne Ribavirin beurteilt wird, wobei die Therapie üblicherweise über 24 Wochen erfolgt (s. Fachinformation Harvoni® (17)). Zwischenzeitlich vorliegende Daten zeigen allerdings, dass die Zugabe von RBV die gleiche SVR bei kürzerer Behandlungszeit erreichen kann.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <p>Aus den oben angeführten Gründen vertritt die AkdÄ die Auffassung, dass eine Neubewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF durch den G-BA im Falle neuer relevanter Studienerkenntnisse – bspw. bei bestimmten Genotypen und/oder bestimmten Erkrankungsstadien – zeitnah erfolgen sollte.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|-----------------------------|--------------|---|------------------|--|----|----------------------------|---|----|---------------------------|---|----|------------------|---|----|-----------------|---|--|
| IQWiG Dossier- bewertung, 2.2., Tab. 5, S. 9 | <p><u>Fragestellungen, die sich aus der Festlegung der ZVT durch den G-BA ergeben</u></p> <p>Zur besseren Übersicht führen wir an dieser Stelle die nach Festlegung des G-BA unabhängig bezüglich eines Zusatznutzens von LDV/SOF zu beurteilenden Patientengruppen (Fragestellungen) und die jeweilige vom G-BA festgelegte ZVT auf. (17). Dieser folgt die Strukturierung der Dossierbewertung des IQWiG.</p> <table border="1" data-bbox="295 914 1162 1369"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Genotyp/ Therapie-situation</th> <th>ZVT des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td colspan="2">Genotyp 1</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>therapienaiv ohne Zirrhose</td> <td>Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) oder Triple-Therapie (Kombination aus Proteaseinhibitor (BOC, TEL) mit PEG-IFN und RBV)^a</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>therapienaiv mit Zirrhose</td> <td>Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV)^b</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>therapieerfahren</td> <td>Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) oder Triple-Therapie (Kombination aus Proteaseinhibitor (BOC, TEL) mit PEG-IFN und RBV)^a</td> </tr> <tr> <td>1d</td> <td>HIV-Koinfektion</td> <td>Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV)^c</td> </tr> </tbody> </table> | Fragestellung | Genotyp/ Therapie-situation | ZVT des G-BA | 1 | Genotyp 1 | | 1a | therapienaiv ohne Zirrhose | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) oder Triple-Therapie (Kombination aus Proteaseinhibitor (BOC, TEL) mit PEG-IFN und RBV) ^a | 1b | therapienaiv mit Zirrhose | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) ^b | 1c | therapieerfahren | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) oder Triple-Therapie (Kombination aus Proteaseinhibitor (BOC, TEL) mit PEG-IFN und RBV) ^a | 1d | HIV-Koinfektion | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) ^c | |
| Fragestellung | Genotyp/ Therapie-situation | ZVT des G-BA | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Genotyp 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1a | therapienaiv ohne Zirrhose | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) oder Triple-Therapie (Kombination aus Proteaseinhibitor (BOC, TEL) mit PEG-IFN und RBV) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1b | therapienaiv mit Zirrhose | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1c | therapieerfahren | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) oder Triple-Therapie (Kombination aus Proteaseinhibitor (BOC, TEL) mit PEG-IFN und RBV) ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1d | HIV-Koinfektion | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) ^c | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---|---|------------------------|--|--|-------------------------|-------------------------------|----------|------------------|--|----|---------------------------|--|--|------------------|--|----------|------------------|--|----|--------------|--|----|------------------|--|--|
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 528 416 560">2</td> <td data-bbox="416 528 640 560">Genotyp 1 und 4</td> <td data-bbox="640 528 1160 560"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 560 416 624"></td> <td data-bbox="416 560 640 624">dekompensierte Zirrhose</td> <td data-bbox="640 560 1160 624">Keine separate ZVT festgelegt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 624 416 655">3</td> <td data-bbox="416 624 640 655">Genotyp 3</td> <td data-bbox="640 624 1160 655"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 655 416 719">3a</td> <td data-bbox="416 655 640 719">therapienaiv mit Zirrhose</td> <td data-bbox="640 655 1160 719">Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 719 416 783"></td> <td data-bbox="416 719 640 783">therapieerfahren</td> <td data-bbox="640 719 1160 783">Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 783 416 815">4</td> <td data-bbox="416 783 640 815">Genotyp 4</td> <td data-bbox="640 783 1160 815"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 815 416 879">4a</td> <td data-bbox="416 815 640 879">therapienaiv</td> <td data-bbox="640 815 1160 879">Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 879 416 943">4b</td> <td data-bbox="416 879 640 943">therapieerfahren</td> <td data-bbox="640 879 1160 943">Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV)</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 943 1160 1315">Anmerkungen des IQWiG: a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der ZVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen. b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als ZVT anzusehen. c: Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als ZVT anzusehen.</p> | 2 | Genotyp 1 und 4 | | | dekompensierte Zirrhose | Keine separate ZVT festgelegt | 3 | Genotyp 3 | | 3a | therapienaiv mit Zirrhose | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) | | therapieerfahren | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) | 4 | Genotyp 4 | | 4a | therapienaiv | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) | 4b | therapieerfahren | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) | |
| 2 | Genotyp 1 und 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | dekompensierte Zirrhose | Keine separate ZVT festgelegt | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Genotyp 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3a | therapienaiv mit Zirrhose | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | therapieerfahren | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Genotyp 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4a | therapienaiv | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4b | therapieerfahren | Duale Therapie (Kombination aus PEG-IFN und RBV) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass die Angabe „Keine separate zVT festgelegt...“ für Patienten mit dekompensierter Zirrhose insofern irreführend ist, als die IFN enthaltende ZVT bei diesen Patienten kontraindiziert ist. Für alle diese Patienten, die ein besonders hohes Risiko haben, an den Folgen der CHC zu versterben, ist die ZVT damit keine Behandlungsoption.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die AkdÄ hat in ihren Stellungnahmen zur frühen Nutzenbewertung von SOF, SIM und DCV bereits darauf hingewiesen, dass es inkonsistent ist, für therapienaive Patienten mit CHC-Infektion durch GT 1 mit Leberzirrhose ausschließlich die duale Therapie mit PEG-IFN und RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen, da der G-BA in seinem Beschluss zur frühen Nutzenbewertung den Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von TEL und BOC nicht auf Patienten ohne Zirrhose beschränkt (18;19).</p> <p>Bei therapienaiven Patienten mit GT 1 und bei Relapse-Patienten mit GT 1 wäre auch eine Bewertung von LDV/SOF gegenüber einer Triple-Therapie mit TEL oder BOC möglich gewesen. Insbesondere unter der Prämisse der Zugehörigkeit von TEL und BOC zur Klasse der N3/4-Proteasehemmer.</p> <p>Bei therapienaiven Patienten mit GT 1 (Fragestellung 1a und 1b) wäre nach heutigem Wissensstand und dem Beschluss des G-BA</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| | | |
|---|---|---|
| Seite, Zeile | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | <p>vom 20.11.2014 zur Nutzenbewertung von SIM (20) bspw. auch ein Vergleich von LDV/SOF mit SIM + PEG-IFN/RBV möglich gewesen. Der G-BA hat bei dieser Patientengruppe für die Triple-Therapie einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der dualen Therapie oder einer Therapie mit BOC oder TEL + PEG-IFN/RBV festgelegt. Ähnliches gilt für therapieerfahrene Patienten mit GT 1.</p> <p>Wie in den Stellungnahmen der AkdÄ zur frühen Nutzenbewertung von SOF, SIM und DCV ausgeführt, werden Therapieschemata mit IFN bei der CHC zukünftig kaum noch eingesetzt werden (18;19;21).</p> | |
| IQWiG Dossier- bewertung, 2.3.–2.10., S. 17–102 | <p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Studiendesign</p> <p>Bis auf die Studie LONESTAR (monozentrisch) sind die Studien multizentrische, randomisierte, offen durchgeführte Parallelgruppen-Studien.</p> <p>Für keine der oben aufgeführten Fragestellungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) randomisierte Vergleichsstudien gegenüber der jeweiligen ZVT eingereicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: Für die Fragestellungen <u>1a bis 1c</u> reichte der pU nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber historischen Kontrollen ein, die LDV/SOF mit der jeweiligen ZVT vergleichen. • B: Für die Fragestellungen <u>1d bis 4</u> hat der pU dagegen keine | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>oder keine geeigneten Vergleiche eingereicht.</p> <p>A. <u>Fragestellungen 1a bis 1c</u></p> <p>Für LDV/SOF stammen die Daten für die indirekten Vergleiche aus randomisierten Studien, die LDV/SOF mit oder ohne RBV miteinander und/oder verschiedene Behandlungsdauern von LDV/SOF vergleichen.</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung von LDV/SOF sind Patientenkollektive oder Subkollektive aus folgenden Studien für die indirekten Vergleiche relevant:</p> <p>1a: ION-1 (22), ION-3 (23) und LONESTAR (24)</p> <p>1b: ION-1 (22)</p> <p>1c: ION-2 (25), LONESTAR (24), ELECTRON, GS-US-337-0113</p> <p>Die Studien ELECTRON und GS-US-337-0113 sind bisher nicht veröffentlicht und Informationen zu ihnen lassen sich nur begrenzt dem EPAR (26) und/oder dem Modul 4A des Dossiers entnehmen.</p> <p>Der pU stellt zwar die Ergebnisse der japanischen Studie GS-US-337-0113 im Modul 4A dar, schließt sie aber nicht in die Bewertung für die Fragestellung 1a bis 1c ein. Für Teilpopulationen sind jedoch die Einschlusskriterien durchaus erfüllt, so für 70 Patienten für 1a, potenziell für 13 Patienten für 1b und für 88 Patienten für</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p data-bbox="145 544 257 639">IQWiG Dossier- bewertung, S. 116</p> <p data-bbox="145 759 257 831">Dossier pU, Modul 4A, S. 178</p> | <p data-bbox="293 531 1162 695">1c. Das IQWiG berücksichtigt nur die 88 Patienten für Fragestellung 1c, nicht aber die, die für die Fragestellungen 1a und 1b hätten berücksichtigt werden können. Soweit benannt, sind die Begründungen des IQWiG für dieses Vorgehen nur bedingt nachvollziehbar.</p> <p data-bbox="293 716 1162 880">Dagegen wird die vom pU eingeschlossene Studie GS-US-337-0121 vom IQWiG komplett nicht berücksichtigt, da offenbar auch im Modul 5 keine adäquaten Daten vorlagen, die für eine Bewertung nötig waren. 78 Patienten mit GT 1 mit Zirrhose erhielten in dieser Studie LDV/SOF.</p> <p data-bbox="293 901 1162 1002">Wenngleich im Detail nicht abschließend beurteilbar, wird der Begründung des IQWiG für die Nichtberücksichtigung dieser Studie gefolgt.</p> <p data-bbox="293 1023 1162 1353">Die Studien ION-1, ION-2, und ION-3 sowie LONESTAR und GS-US-337-0113 untersuchen LDV/SOF bei Patienten mit CHC-Infektion mit GT 1, die Studie ELECTRON auch Patienten mit GT 2 und 3. Bezüglich der Krankheitsstadien (keine Zirrhose, kompensierte Zirrhose, dekompenzierte Zirrhose etc.) und der Vorbehandlungen (therapienaiv und therapieerfahren etc.) der CHC-Infektionen sind mit Ausnahme der Studie ION-2 (s. u.) die Patientenkollektive in den Studien gemischt zusammengesetzt, so dass aus den Studienarmen zum Teil nur Subkollektive für die Fragestellungen 1a–c relevant sind.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| Dossier pU, Modul 4A, Übersicht S. 178 ff. | <p>Für die jeweilige ZVT stammen die Daten für die indirekten Vergleiche aus insgesamt 17 randomisierten Studien, die Studienarme mit PEG-IFN + RBV mit BOC oder TEL (für Fragestellungen 1a und 1c) oder mit PEG-IFN + RBV allein (für Fragestellung 1b) aufweisen. Für die Fragestellungen 1a und 1c greift der pU für die ZVT nicht auf Studien zurück, in denen PEG-IFN + RBV geprüft wird, was aber nach der Festlegung der ZVT durch den G-BA durchaus möglich gewesen wäre.</p> <p>Soweit auf der Basis der Angaben im Dossier Modul 4A eine valide Bewertung möglich ist, sind die für die ZVT eingeschlossenen randomisierten Studien für indirekte Vergleiche geeignet.</p> <p>Die AkdÄ folgt dem IQWiG, das den Studienpool für die ZVT für geeignet und vollständig hält.</p> <p>B. <u>Fragestellungen 1d bis 4</u></p> <p><i>Fragestellung 1d:</i></p> <p>Hier legt der pU lediglich Daten zu therapienaiven Patienten mit GT 1 und HIV-Koinfektion vor, nicht aber zu therapieerfahrenen. Auf Seiten von LDV/SOF führt er die kürzlich publizierte einarmige Studie ERADICATE an (27). Auf Seiten der ZVT legt der pU nur Daten aus randomisierten Studien vor, in deren Armen Patienten mit GT 1 und HIV-Koinfektion mit PEG-IFN + RBV behandelt wur-</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| <p>IQWiG Dossier – bewertung S. 98</p> | <p>den. Aus Sicht des IQWiG ist der Datenpool für die ZVT inadäquat, da er zum einen systematisch nur Therapiearme aus randomisierten Studien berücksichtigt und zum anderen verfügbare nicht kontrollierte Studien unberücksichtigt bleiben, die für die ZVT infrage kämen.</p> <p>Der Kritik des IQWiG zu diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ grundsätzlich zu. Der pU hätte für diese Fragestellung einen verwertbaren indirekten Vergleich mit Hilfe von historischen Kontrollen vorlegen können. Diese Fragestellung wird deshalb im Folgenden zunächst nicht weiter betrachtet und „unter Ausmaß des Zusatznutzens“ von der AkdÄ bewertet.</p> <p><i>Fragestellung 2:</i></p> <p>Für diese Fragestellung legt der pU keine vergleichenden Daten mit der ZVT vor. Auch die nicht vergleichenden Daten (SOLAR-1) sind nach der Einschätzung des IQWiG nicht valide beurteilbar.</p> <p>Die AkdÄ teilt diese Einschätzung des IQWiG bezüglich der Patienten mit CHC vom GT 4, nicht aber bei Patienten mit CHC vom GT 1 mit dekompensierter Zirrhose: Erstens ist ein Vergleich mit der ZVT nicht möglich, weil IFN enthaltende Therapieregime wegen der Gefahr des Leberversagens kontraindiziert und nicht durchführbar sind. Zweitens führt das IQWiG in seiner Dossierbewertung auf Seite 98 aus, dass bei einer Auswertung der vorliegenden Daten und Bewertung aller fehlenden Werte als Non-</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Responder die SVR-Rate für Patienten mit CHC vom GT 1 mit dekompensierter Zirrhose bei 76 % Prä-Transplantation und 57 % Post-Transplantation liegt.</p> <p>Aktuelle, allerdings immer noch vorläufige Daten der SOLAR-1 Studie (28) zeigen eine SVR von 87 % (45/52) nach zwölfwöchiger und 89 % nach 24-wöchiger Therapie auch bei Patienten mit Child-Pugh Stadium C der Leberzirrhose. Zudem kam es bei Patienten mit SVR zu einer Verbesserung des Funktions-Scores der Leber (MELD, Model for End-stage Liver Disease) als Zeichen der Funktionsverbesserung des Organs.</p> <p><i>Fragestellung 3a:</i></p> <p>Für die Fragestellung 3a legt der pU keine vergleichenden Daten mit der ZVT vor. Auch die nicht vergleichenden Daten (ELECTRON-2) sind nach der Beurteilung des IQWiG nicht verwertbar, da LDV/SOF nicht zulassungskonform eingesetzt wurde und ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Duale Therapie“ fehlt. Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an.</p> <p><i>Fragestellungen 3 b und 4:</i></p> <p>Für diese Fragestellungen legt der pU keine Daten vor, eine Bewertung des Zusatznutzens erfolgte daher nicht. Die AkdÄ schließt sich dem an.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p>A. <u>Fragestellungen 1a bis 1c</u></p> <p>ION-3: therapienaive Patienten mit HCV-GT-1-Infektionen ohne Zirrhose.</p> <p>ION-1: therapienaive Patienten mit HCV-GT-1-Infektionen ohne oder mit kompensierter Zirrhose.</p> <p>ION-2: vortherapierte Patienten mit HCV-GT-1-Infektionen (Relapse oder Non-Response auf PEG-IFN + RBV ± TEL oder BOC) ohne oder mit kompensierter Zirrhose.</p> <p>LONESTAR: therapienaive Patienten mit HCV-GT-1-Infektionen ohne Zirrhose oder vortherapierte Patienten (Relapse oder Non-Response auf PEG-IFN + RBV ± TEL oder BOC) mit HCV-GT-1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose.</p> <p>Ausschluss für alle genannten Studien: Leberzellkarzinom; dekompensierte Zirrhose (Aszites, Enzephalopathie, Varizenblutung); relevanter Alkohol- und/oder Drogen-Missbrauch; HBV- oder HIV-Infektion; relevante Lebererkrankung.</p> <p>ELECTRON (Part 6): vortherapierte Patienten mit HCV-GT-1-Infektionen mit kompensierter Zirrhose (Non-Response auf PEG-IFN + RBV ± TEL oder BOC; (Gruppe 16 + 17)); therapienaive und vortherapierte Patienten mit HCV-GT-2- oder -3-Infektionen (Gruppe 18 + 19); Patienten mit HCV-GT-1-Infektionen und Hä-</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>mophilie (Gruppe 20); therapienaive Patienten mit HCV-GT-1-Infektionen (Gruppe 21 + 22).</p> <p>GS-US-337-0113: therapienaive oder vorbehandelte (Relapse oder Non-Response) Patienten mit HCV-GT-1-Infektionen ohne oder mit kompensierter Zirrhose.</p> <p>Einschluss für alle genannten Studien: Erwachsene Patienten; HCV-RNA \geq 10.000 IU/ml; GT 1a oder 1b oder Mix; bei Zirrhose Metavir F4 oder äquivalent.</p> <p>Studiendauer</p> <p>ION-3: Screening: 4 Wochen; Behandlungsphase: 8 oder 12 Wochen; Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen.</p> <p>ION-1: Screening: 4 Wochen; Behandlungsphase: 12 oder 24 Wochen; Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen.</p> <p>ION-2: Screening: 4 Wochen; Behandlungsphase: 12 oder 24 Wochen; Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen.</p> <p>LONESTAR: Screening: 4 Wochen; Behandlungsphase: 8 oder 12 Wochen; Nachbeobachtung: 24 Wochen.</p> <p>ELECTRON (Part 6): Screening: 4 Wochen; Behandlungsphase: 6 oder 12 Wochen; Nachbeobachtung: bis 48 Wochen.</p> <p>GS-US-337-0113: Screening: 4 Wochen; Behandlungsphase: 12 Wochen; Nachbeobachtung: 24 Wochen.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Dosierung</p> <p>400 mg SOF plus 90 mg LDV als Fixkombination einmal täglich, mit oder ohne Nahrung eingenommen.</p> <p>Jeweilige Behandlungsdauer siehe oben.</p> <p>Messinstrumente</p> <p>Zur Effektivität: SVR12 oder alternativ SVR24.</p> <p>Des Weiteren: Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse (AE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE), Abbrüche wegen AE.</p> <p>Statistische Auswertung</p> <p>Für die indirekten Vergleiche zu den Fragestellungen 1a bis 1c werden die SVR jeweils durch Poolen der entsprechenden Patientenzahlen aus den Studien auf Seiten von LDV/SOF und auf Seiten der ZVT berechnet und dann zueinander in Beziehung gesetzt. Weitergehende Adjustierungen werden nicht vorgenommen. Die Effekte von LDV/SOF im Vergleich zu den jeweiligen ZVT werden als relative Risiken dargestellt, ein Responder oder Non-Responder zu sein, und die 95-prozentigen Konfidenzintervalle berechnet. Die relativen Risiken werden daraufhin überprüft, ob aus ihnen sogenannte dramatische Effekte abgeleitet werden können.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Der pU geht dann von einem dramatischen Effekt aus, wenn das relative Risiko/die relative Rate (RR) für einen Response (Erreichen einer SVR12 oder SVR24) mindestens 5 beträgt oder die RR für einen Non-Response kleiner oder gleich 0,2 ist. Vom IQWiG wird dieses Vorgehen kritisiert. Das Institut sieht gemäß eigenem Methodenpapier 4.1 (29) die Bedingungen für einen dramatischen Effekt erst bei einer RR von mindestens 10 für den Response oder bei einer RR von kleiner oder gleich 0,1 für den Non-Response als erfüllt an.</p> <p>Im Methodenpapier 4.1 des IQWiG werden diese Grenzen jedoch als Anhaltswerte dargestellt und in der Referenzarbeit von Glasziou (30) wird auch ein Faktor von 5 bzw. 0,2 als Schwelle für einen dramatischen Effekt diskutiert. Ein Beispiel zeigt, dass die Kriterien des IQWiG zu sehr schwer nachvollziehbaren Bewertungen führen könnte: Bei einer SVR von 60 % in der Kontrollgruppe würde eine SVR von 96 % in der Verumgruppe einen dramatischen Effekt bedeuten, eine SVR von 95 % jedoch nicht. Eine formale Interpretation dieser Schwelle ist daher nicht angebracht, sondern im Kontext der „clinical effectiveness“ zu betrachten.</p> <p>Wegen der grundsätzlichen methodischen Ergebnisunsicherheit, die jeder nicht adjustierte indirekte Vergleich auch bei Beobachtung sogenannter dramatischer Effekte mit sich bringt, leitet das IQWiG maximal einen Anhaltspunkt bei der Beleglage für einen Effekt ab.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| | | |
|-----------------|---|---|
| Seite, Zeile | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | <p>Diesem Vorgehen des IQWiG kann die AkdÄ nicht folgen. Im Falle des Nachweises eines dramatischen Effektes auf Basis von zwei oder mehr Studien, die vergleichbare Effekte aufweisen, erscheint ein Hinweis bei der Beleglage angebracht.</p> | |
| | <p>Studienpopulation</p> <p>Vom pU werden Patientenkollektive ausgewertet, die durch die Kriterien für die Fragestellungen 1a bis 4 charakterisiert sind.</p> <p><i>Fragestellung 1a (GT 1, therapienaiv ohne Zirrhose):</i></p> <p>8 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 235 Patienten vs. 1834 Patienten.</p> <p>12 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 415 Patienten vs. 1834 Patienten.</p> <p><i>Fragestellung 1b (GT 1, therapienaiv mit kompensierter Zirrhose):</i></p> <p>12 Wochen LDV/SOF vs. PEG-IFN + RBV: 34 Patienten vs. 133 Patienten.</p> <p>24 Wochen LDV/SOF vs. PEG-IFN + RBV: 33 Patienten vs. 133 Patienten.</p> <p><i>Fragestellung 1c (GT 1 therapieerfahren):</i></p> <p>12 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 155 Patienten vs. 518 Patienten.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>24 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 86 Patienten vs. 518 Patienten.</p> <p>Subpopulationen</p> <p>Die Bewertung wird vom pU und vom IQWiG separat für die gemäß Zulassung relevanten Genotypen (GT 1, 3 und 4) vorgenommen. Eine weitere Unterteilung in Vortherapie ja/nein plus kompensierte Zirrhose ja/nein bei jedem Genotyp wäre prinzipiell wünschenswert, aber mangels Daten/Patientenzahlen nicht für jede Teilpopulation realistisch darstellbar.</p> <p>Eine wichtige Unterteilung wäre die Unterscheidung von Patienten mit kompensierter Zirrhose in therapienaiv und erfolglos vorbehandelt, da diese sich bezüglich der sinnvollen Therapiedauer und der Wirksamkeit der zusätzlichen Therapie mit Ribavirin unterscheiden.</p> <p>Die erfolgte Unterteilung in Subgruppen gemäß den einzelnen Fragestellungen erscheint als vernünftiger Kompromiss und vertretbar. Dies betrifft auch die gemeinsame Betrachtung von Patienten mit GT 1 und 4 und dekompensierter Zirrhose, zumal sich GT 1 und GT 4 in ihrem Ansprechen auf antivirale Therapien gleichen.</p> <p>Der IL28B-Polymorphismus als potenzieller Effektmodifikator für die SVR bei den ZVT ist nicht berücksichtigt worden.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><u>Zusatznutzen für Fragestellung 1a bis 1c</u></p> <p>Primärer Endpunkt der relevanten Studien war die SVR12 (oder SVR24, falls die SVR12 nicht verfügbar war). Die SVR12/SVR24 ist als patientenrelevant anzusehen (s. o.), was auch vom IQWiG grundsätzlich anerkannt wird.</p> <p>Für die SVR12/SVR24 ergaben sich bei den Fragestellungen folgende Raten bzw. RR für die Responder und Non-Responder:</p> <p><i>1a (GT-1, therapienaiv ohne Zirrhose):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 Wo LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 94,0 % vs. 75,0 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Responder: RR 1,25 95% CI (1,2–1,31); p < 0,001 ○ Non-Responder: RR 0,24 95% CI (0,14–0,4); p < 0,001 • 12 Wo LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 97,6 % vs. 75,0 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Responder: RR 1,3 95 % CI (1,26–1,34); p < 0,001 ○ Non-Responder: RR 0,1 95 % CI (0,05–0,18); p < 0,001 <p><i>1b (GT-1, therapienaiv mit kompensierter Zirrhose):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 Wo LDV/SOF vs. PEG-IFN + RBV: 94,1 % vs. 34,6 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Responder: RR 2,72 95 % CI (2,12–3,49); p < 0,001 ○ Non-Responder: RR 0,09 95 % CI (0,02–0,35); p < 0,001 • 24 Wo LDV/SOF vs. PEG-IFN + RBV: 97,0 % vs. 34,6 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Responder: RR 2,8 95 % CI (2,2–3,57); p < 0,001 | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Non-Responder: RR 0,05 95 % CI (0,01–0,32); p < 0,001 <p><i>1c (GT-1 therapieerfahren):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 12 Wo LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 95,1 % vs. 56,1 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Responder: RR 1,64 95 % CI (1,52–1,77); p < 0,001 ○ Non-Responder: RR 0,06 95 % CI (0,02–0,17); p < 0,001 ● 24 Wo LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 99,1 % vs. 56,1 % <ul style="list-style-type: none"> ○ Responder: RR 1,67 95 % CI (1,55– 1,8); p < 0,001 ○ Non-Responder: RR 0,03 95 % CI (k. A.); p < 0,001 <p>Mortalität</p> <p>Für alle Fragestellungen gibt es keine Hinweise für einen Unterschied zwischen LDV/SOF und der ZVT.</p> <p>Im Gegensatz zum IQWiG vertritt die AkdÄ die Ansicht, das SVR ein ausreichend valides Surrogat für die Verringerung der leberbezogenen und der Gesamtmortalität ist.</p> <p>Morbidität</p> <p>Für alle Fragestellungen wurde vom pU nur die SVR12/SVR24 berichtet. Die SVR kann als ausreichend valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität gelten (s. o.); die Ergebnisse zur SVR sind oben dargestellt. Weitere Daten zur Morbidität wurden nicht vorgelegt.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ)</p> <p>Für alle Fragestellungen sind keine verwertbaren Daten vorgelegt.</p> <p><u>Geringerer oder größerer Schaden für Fragestellung 1a bis 1c</u></p> <p>Das IQWiG stellt für AE, SAE und Abbruch wegen AE lediglich die Raten unter LDV/SOF und der ZVT dar, ohne RR oder andere Effektmaße zu berechnen. Es begründet dies damit, dass wegen der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten unter LDV/SOF gegenüber der ZVT eine Effektschätzung i. S. relativer Effektmaße auf Basis von „naiven Proportionen“ nicht adäquat zu berechnen ist.</p> <p>Streng methodisch dürfte diese Argumentation zutreffen. Andererseits sind aber die kürzeren Behandlungszeiten bei Gabe von LDV/SOF inhärenter Teil der Therapie. Gleiche Beobachtungszeiten für LDV/SOF und ZVT bezüglich der AE und SAE zu fordern, ist deshalb praxisfern.</p> <p>Es ist sinnvoll und gerechtfertigt, die absoluten Raten an AE und SAE unter den Therapien mit LDV/SOF bzw. der ZVT (plus der jeweils 4 Wochen Nachbeobachtungszeit) miteinander zu vergleichen und in Beziehung zu setzen. Zudem können Abbrüche wegen AE definitionsgemäß nur unter der Therapie auftreten (unabhängig von der Therapiedauer), so dass zumindest bei diesem</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Kriterium auch ein relatives Effektmaß vom IQWiG hätte berechnet werden können.</p> <p>Dem Vorgehen des IQWiG wird in diesem Punkt somit nicht gefolgt.</p> <p>Für die Fragestellung 1b liefert der pU zwar in der Tat keine Daten zum Schaden für die hierfür relevanten Teilpopulationen von ION-1 (33 bzw. 34 Patienten der je 217 therapienaiven GT-1-Patienten mit Zirrhose mit LDV/SOF-Therapie über 24 bzw. 12 Wochen). Das IQWiG hält für diese Teilpopulationen einen größeren Schaden durch LDV/SOF für nicht ausreichend auszuschließen, weil SAE unter LDV/SOF über 24 Wochen in der Gesamtpopulation der ION-1 numerisch häufiger waren als unter der ZVT (s. u.), obwohl AE und Abbrüche wegen AE unter LDV/SOF seltener waren (s. u.).</p> <p>Zwar ist es nicht akzeptabel, dass der pU keine relevanten Daten zu AE, SAE und Abbrüchen wegen AE für diese Patienten liefert. Die Konsequenz des IQWiG, den Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von LDV/SOF bei diesen Patienten aufgrund der verbesserten SVR (s. o.) komplett infrage zu stellen, ist nach Ansicht der AkdÄ allerdings nicht gerechtfertigt.</p> <p>Dem Vorgehen des IQWiG wird in diesem Punkt daher nicht gefolgt.</p> <p>Zu den Schadensaspekten für Fragestellung 1a bis 1c im Einzel-</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>nen:</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)</p> <p><i>Fragestellung 1a (GT 1, therapienaiv ohne Zirrhose):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 1,7 % vs. 8,8 % • 12 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 1,6 % vs. 8,8 % <p><i>Fragestellung 1b (GT 1, therapienaiv mit kompensierter Zirrhose):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten für relevante Subpopulation verfügbar. • Gesamtpopulation ION-1: 8,3 % vs. 7,1 % <p><i>Fragestellung 1c (GT 1 therapieerfahren):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 0,7 % vs. 12,5 % • 24 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 5,5 % vs. 12,5 % | |
| | <p>Therapieabbruch aufgrund von AE</p> <p><i>Fragestellung 1a (GT 1, therapienaiv ohne Zirrhose):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 0 % vs. 9,4 % • 12 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 0,4 % vs. 9,4 % <p><i>Fragestellung 1b (GT 1, therapienaiv mit kompensierter Zirrhose):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Daten für relevante Subpopulation verfügbar. • Gesamtpopulation ION-1: 1,8 % vs. 9,0 % | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>Fragestellung 1c (GT 1 therapieerfahren):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 0 % vs. 6,5 % • 24 Wochen LDV/SOF vs. Triple-Therapie: 0 % vs. 6,5 % | |
| | <p><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Fragestellungen 1a bis 1c</u></p> <p>Fragestellung 1a (GT 1, therapienaiv ohne Zirrhose)</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens für die Fragestellung 1a nur mit „Anhaltspunkt“ zu kategorisieren, erscheint nicht angebracht, wenngleich der pU für den Vergleich von LDV/SOF mit der ZVT lediglich einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vorlegt, der mit einem hohen Verzerrungspotenzial einhergeht. Dieser zeigt für die Therapie über 12 Wochen einen dramatischen Effekt, der seitens LDV/SOF auf mehreren Studien basiert.</p> <p>Der Kategorisierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt durch das IQWiG wird nicht gefolgt – bei der Therapie über 12 Wochen sieht die AkdÄ einen <u>Hinweis für einen Zusatznutzen</u>.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Fragestellung 1b (GT 1, therapienaiv mit kompensierter Zirrhose)</p> <p>Für die Fragestellung 1b gar keinen Beleg für einen Zusatznutzen zu sehen, erscheint nicht angebracht, wenngleich der pU für den Vergleich von LDV/SOF mit der ZVT lediglich einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vorlegt, der auf Seiten von LDV/SOF nur auf einer einzigen Studie basiert und auf der Schadensseite auch nur eine eingeschränkte Beurteilung zulässt.</p> <p>Hier wird der Bewertung des IQWiG nicht gefolgt und ein <u>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen</u> gesehen – sowohl bei einer Therapie über 12 Wochen als auch über 24 Wochen.</p> <p>Fragestellung 1c (GT 1 therapieerfahren)</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens für die Fragestellung 1c nur mit „Anhaltspunkt“ zu kategorisieren, erscheint nicht angebracht, wenngleich der pU für den Vergleich von LDV/SOF mit der ZVT lediglich einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vorlegt, der mit einem hohen Verzerrungspotenzial einhergeht. Dieser zeigt für die Therapie über 12 und über 24 Wochen einen dramatischen Effekt, der seitens LDV/SOF auf mehreren Studien basiert.</p> <p>Der Kategorisierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt durch das IQWiG wird nicht gefolgt – bei der Therapie über 12 und über 24 Wochen sieht die AkdÄ ein <u>Hinweis für einen Zusatznutzen</u>.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens Fragestellungen 1a bis 1c</u></p> <p>Für die einzelnen Fragestellungen wird das Ausmaß des Zusatznutzens wie folgt bewertet:</p> <p>Fragestellung 1a (GT 1, therapienaiv ohne Zirrhose)</p> <p>Bei Therapie über 12 Wochen mit LDV/SOF sieht die AkdÄ einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u>. Erstens aufgrund der um etwa 20 % höheren SVR12/SVR24, die bei einem RR-Wert für Non-Responder (0,1) einen dramatischen Effekt darstellt. Zweitens aufgrund der Tatsache, dass mit LDV/SOF Patienten behandelt werden können, welche IFN nicht vertragen, oder bei denen Kontraindikationen für eine Therapie bestehen. Drittens aufgrund der besseren Verträglichkeit der Therapie mit Abnahmen der SAE (um ca. 7 %) und der Abbrüche wegen AE (um ca. 9 %). Viertens aufgrund der im Vergleich zur ZVT kürzeren Therapiedauer.</p> <p>Dies steht im Gegensatz zum IQWiG, das den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar einschätzt.</p> <p>Fragestellung 1b (GT 1, therapienaiv mit kompensierter Zirrhose)</p> <p>Für die Therapie über 12 Wochen und 24 Wochen mit LDV/SOF sieht die AkdÄ einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u> aufgrund der um mehr als 60 % höheren SVR12/SVR24, die bei RR-Werten für Non-Responder von 0,09 und 0,05 dramatische Effekte darstellen.</p> <p>Daten zum Schaden legt der pU für diese Population nicht vor. In</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>der ION-1-Studie war jedoch für die Gesamtpopulation der therapie-naiven Patienten mit GT 1 kein ausreichender Hinweis für einen relevant größeren Schaden erkennbar, auch wenn die SAE-Rate mit 8,3 % unter LDV/SOF numerisch höher lag als mit 7,1 % unter der ZVT. Zwar bleibt bezüglich der Schadensaspekte für therapie-naive Patienten mit GT 1 mit kompensierter Zirrhose eine Unsicherheit. Der beträchtliche Zusatznutzen in Bezug auf die SVR wird nach Auffassung der AkdÄ dadurch jedoch nicht gemindert.</p> <p>Diese Bewertung der AkdÄ steht somit im Gegensatz zur IQWiG-Bewertung, das der Kombination von LDV/SOF für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen attestiert.</p> <p>Fragestellung 1c (GT 1 therapieerfahren)</p> <p>Die AkdÄ sieht für die Therapie mit LDV/SOF über 12 Wochen oder 24 Wochen einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u> aufgrund der um etwa 40 % höheren SVR12/SVR24, die bei RR-Werten für Non-Responder (0,06 und 0,05) dramatische Effekte darstellen. Der Zusatznutzen aufgrund verbesserter SVR geht parallel mit Abnahmen der SAE (um 11,8 % bzw. 7 %) und der Abbrüche wegen AE (jeweils um 6,5 %) gegenüber der ZVT und wird somit nicht durch einen größeren Schaden relativiert, sondern geht sogar mit einem geringeren Schaden einher.</p> <p>Die Bewertung der AkdÄ als beträchtlichen Zusatznutzen steht im</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Gegensatz zur IQWiG-Bewertung, das den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar einschätzt.</p> <p>Fragestellung 1d (GT 1 und HIV-Koinfektion)</p> <p>Das IQWiG hält den vom pU vorgenommenen indirekten Vergleich für nicht adäquat, da der Studienpool auf Seiten der ZVT aus mehreren Gründen nicht vollständig ist und der pU nach eigenen Angaben auch gar keine systematische Darstellung der Daten für die ZVT anstrebt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG grundsätzlich zu.</p> <p>Das IQWiG führt in diesem Zusammenhang beispielhaft Studien an, die der pU auf Seiten der ZVT hätte berücksichtigen müssen (31–33). Allerdings liegt die SVR auch in diesen Studien bei Patienten mit GT 1 und HIV-Koinfektion (mehr oder weniger deutlich) unter 50 %. Und auch in Übersichten (34) und systematischen Übersichten mit Metaanalyse (35) werden bei GT 1 und HIV-Koinfektion unter PEG-IFN + RBV für die SVR-Werte meist deutlich unter 50 % angegeben bzw. ermittelt.</p> <p>Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass die vom pU unter der ZVT PEG-IFN + RBV ermittelte SVR von 26 % bei Komplettierung des Studienpools auf einen Wert über 50 % steigen würde.</p> <p>Unter LDV/SOF liegt die SVR12 nach 12 Wochen Therapie bei den 50 Patienten in ERADICATE (27) dagegen bei 98 %. Rechnerisch würde dies einen dramatischen Effekt darstellen und der</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| <p>Dossier pU Modul 4A, S. 35</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 98</p> | <p>Effekt vom Ausmaß aus dramatisch eingeordnet werden müssen. Nach den (jedoch unvollständigen) Daten des pU im Modul 4A ist auch auf der Schadensseite ein deutlicher Vorteil bzgl. schwerer AE, Abbrüchen wegen AE und Anämien sehr wahrscheinlich.</p> <p>Trotz des vom pU nicht adäquat durchgeführten indirekten Vergleichs ist deshalb für die Fragestellung 1d im Gegensatz zu der Bewertung durch das IQWiG, das hier keinen Beleg für einen Zusatznutzen sieht, von einem <u>Anhaltspunkt</u> für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u> durch LDV/SOF auszugehen.</p> <p>Fragestellung 2 (GT 1/ GT 4 und dekompensierte Zirrhose)</p> <p>Das IQWiG sieht hier einen Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG für Patienten mit GT 1 mit dekompensierter Zirrhose nicht zu: Grundsätzlich ist zwar zu bemängeln, dass Studiendaten unvollständig sind. Das IQWiG stellt aber selbst fest, dass bei einer Bewertung aller fehlenden Werte als Non-Responder die SVR-Rate bei Patienten mit GT 1 mit dekompensierter Zirrhose bei 76 % Prä-Transplantation und 57 % Post-Transplantation liegt. Dies ist ein dramatischer therapeutischer Effekt bei Patienten, für die IFN kontraindiziert ist.</p> <p>Die AkdÄ sieht bei Patienten mit CHC und GT 1 daher einen <u>Anhaltspunkt</u> für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u>.</p> <p>Aufgrund unzureichender Patientenzahlen sieht die AkdÄ in Übereinstimmung mit dem IQWiG bei Patienten mit CHC und GT 4</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>einen <u>Zusatznutzen</u> für <u>nicht belegt</u> an.</p> <p>Fragestellungen 3 und 4 (GT 3 bzw. GT 4)</p> <p>Die AkdÄ sieht hier einen <u>Zusatznutzen</u> für <u>nicht belegt</u>, da der pU keine verwertbaren Vergleichsdaten mit der ZVT vorlegt.</p> <p>Dies steht im Einklang mit der Bewertung durch das IQWiG.</p> | |
| | <p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>Fragestellung 1a (GT 1, therapienaiv ohne Zirrhose)</p> <p>Für 12 Wochen LDV/SOF: <u>Hinweis</u> für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u>.</p> <p>Fragestellung 1b (GT 1, therapienaiv mit kompensierter Zirrhose)</p> <p>Für 12 Wochen und 24 Wochen LDV/SOF: <u>Anhaltspunkt</u> für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u>.</p> <p>Fragestellung 1c (GT 1 therapieerfahren)</p> <p>Für 12 Wochen und 24 Wochen LDV/SOF: <u>Hinweis</u> für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u>.</p> <p>Fragestellung 1d (GT 1 mit HIV-Koinfektion)</p> <p><u>Anhaltspunkt</u> für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u>.</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Fragestellung 2 (GT 1 und 4 mit dekompensierter Zirrhose) <u>Anhaltspunkt</u> für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u> für <u>GT 1</u>. <u>Zusatznutzen nicht belegt</u> für <u>GT 4</u>.</p> <p>Fragestellung 3 (GT 3, therapienaiv mit Zirrhose (3a) oder therapieerfahren (3b)) <u>Zusatznutzen nicht belegt</u>.</p> <p>Fragestellung 4 (GT 4, therapienaiv (4a) oder therapieerfahren (4b)) <u>Zusatznutzen nicht belegt</u>.</p> | |
| | <p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ stuft im Gegensatz zum IQWiG für die Fixkombination LDV/SOF bei den Fragestellungen 1a und 1c das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens höher ein (jeweils Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen). Bei den Fragestellungen 1b und 1d sieht sie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In Fragestellung 2, Patienten mit GT 4 und dekompensierter Zirrhose, und in den Fragestellungen 3 und 4 folgt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG, einen nicht belegten Zusatznutzen zu konstatieren. Bei der Fragestellung 2, Patienten mit GT 1 und dekompensierter Zirrhose, sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, 45. Woche 2009 (Datenstand: 25.11.2009). Epidemiol Bull 2009; Nr. 48: 500-502.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Daclatasvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-640/2014-11-27_Nutzenbewertung%20IQWiG_Daclatasvir.pdf. Köln, Auftrag: A14-31, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 261, Stand: 27. November. 2014.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sofosbuvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf. Köln, Auftrag: A14-05, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 219, Stand: 29. April. 2014.
4. Hauser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D: 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, Lanigan A, Crofts N: The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. Hepatology 1999; 30: 1299-1301.
6. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F: Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. Hepatology 2005; 41: 790-800.
7. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 280-288.
8. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL et al.: Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2010; 52: 833-844.
9. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA: A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 509-516.
10. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TE et al.: Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. Hepatology 2011; 54: 1547-1558.

11. Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O: Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 291-299.
12. van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE et al.: Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA* 2014; 312: 1927-1928.
13. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F et al.: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.
14. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'italien G et al.: The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 204-212.
15. Dieperink E, Pocha C, Thuras P, Knott A, Colton S, Ho SB: All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 872-880.
16. Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L et al.: Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013; 8: e55285.
17. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten". Stand: November 2014.
18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sofosbuvir, Nr. 219, A14-05, Version 1.0, 29.04.2014. Berlin, Stand 23. Mai 2014.
19. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Simeprevir, Nr. 239, A14-18, Version 1.0, 28.08.2014. Berlin, Stand 22. September 2014.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simeprevir. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stand, Berlin, 20. November 2014.
21. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Daclatasvir, Nr. 261, A14-31, Version 1.0, 27.11.2014. Berlin, Stand 22. Dezember 2014.
22. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-1898.

23. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-1888.
24. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al.: Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 515-523.
25. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-1493.
26. European Medicines Agency (EMA): Harvoni® - Ledipasvir/Sofosbuvir: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003850/WC500177996.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/003850/0000, Doc.Ref.: EMA/702742/2014. London, 25. September 2014.
27. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG et al.: Virologic Response Following Combined Ledipasvir and Sofosbuvir Administration in Patients With HCV Genotype 1 and HIV Co-infection. *JAMA* 2015.
28. Flamm SEG, Charlton M, Denning J, Arterburn S: Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology* 2014; 60: 239.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.1: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf. Köln, 28. November. 2013.
30. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P: When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334: 349-351.
31. Osinusi A, Chary A, Winters MA, Naggie S, Masur H, Polis MA et al.: IL28B polymorphism is not associated with HCV protease diversity in patients co-infected with HIV and HCV treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Med Virol* 2012; 84: 1522-1527.
32. Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Camacho A, Torres-Cornejo A, Gordon A, Ruiz-Valderas R et al.: HCV viral decline at week 2 of Peg-IFN-alpha-2a/RBV therapy as a predictive tool for tailoring treatment in HIV/HCV genotype 1 co-infected patients. *PLoS One* 2014; 9: e99468.
33. Labarga P, Barreiro P, da SA, Guardiola JM, Rubio R, Aguirrebengoa K et al.: Comparison of high ribavirin induction versus standard ribavirin dosing, plus peginterferon-alpha for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PERICO trial. *J Infect Dis* 2012; 206: 961-968.

34. Coppola N, Martini S, Pisaturo M, Sagnelli C, Filippini P, Sagnelli E: Treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection. *World J Virol* 2015; 4: 1-12.

35. Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL: Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 1: CD004888.