

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

Datum	05. Februar 2018
Stellungnahme zu	Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen), Nr. 582, A17-55, Version 1.0, Stand: 11.01.2018
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 2015 4887 HC-Erkrankungen (Erstdiagnosen) gemeldet, wobei bei Männern 8,2 Erstdiagnosen und bei Frauen 3,9 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner verzeichnet wurden (2).</p> <p>Häufigkeit 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 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 doppelt so hoch wie bei den weiblichen Jugendlichen mit 0,35; 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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die in der IQWiG-Dossierbewertung für die GKV-Zielpopulation berechnete Anzahl von 1063 (133–2125) jugendlichen Versicherten mit CHC könnte daher die reale Prävalenz der Erkrankung unterschätzen (4). Patienten mit Genotyp (GT) 2 und 3 stellen allerdings nur einen kleinen Teil des Gesamtkollektivs der HCV-Infizierten dar.</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 Kinder und Jugendlichen wird das Virus spontan eliminiert. Bei 80 % 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 nur bei 10 % der Kinder und Jugendlichen nachgewiesen. 50 % der Patienten zeigen erhöhte Werte der Alaninaminotransferase (ALT). Extrahepatische Manifestationen sind selten, von diesen sind der subklinische Hypothyreoidismus und eine Autoimmunthyreoditis relativ häufig. Histopathologische Veränderungen der Leber werden selbst nach zwei Dekaden einer Infektion bei Kindern und Jugendlichen selten nachgewiesen. Die Fibrose der Leber korreliert mit steigendem Lebensalter, der Dauer der Infektion und der Gewebsnekrose. Das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) im Kindes- und Jugendalter ist 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 wird somit auch bei Infektion von Kindern und Jugendlichen im späteren Lebensalter eine Ursache relevanter Morbidität und Mortalität (5).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>Aktuelle Therapie der CHC bei Kindern und Jugendlichen</p> <p>Ziel einer Therapie der CHC ist auch im Kindes- und Jugendalter die vollständige 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 therapiefahren – und unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung oder extrahepatischer Manifestationen behandelt werden. Zurzeit sind die in Tabelle 1 aufgeführten Substanzen zur Behandlung der HCV-Infektion von Kindern und Jugendlichen zugelassen, wobei interferon(IFN)basierte Therapien und IFN-freie Behandlungsschemata mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) zu unterscheiden sind (s. Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1:</p> <table border="1" data-bbox="163 853 1104 1356"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Alter (Jahre)</th> <th>Genotyp</th> <th>Dosierung</th> <th>Applikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interferon α-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 α-2a</td> <td>5–18</td> <td>1–6</td> <td>100 μg/m² wöchentlich</td> <td>subkutan</td> </tr> <tr> <td>Peginterferon α-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> </tbody> </table>	Wirkstoff	Alter (Jahre)	Genotyp	Dosierung	Applikation	Interferon α -2b	3–18	1–6	6 x 10 ⁶ IU/m ² 3 x wöchentlich	subkutan	Peginterferon α -2a	5–18	1–6	100 μ g/m ² wöchentlich	subkutan	Peginterferon α -2b	3–18	1–6	1,5 μ g/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					
Wirkstoff	Alter (Jahre)	Genotyp	Dosierung	Applikation																																				
Interferon α -2b	3–18	1–6	6 x 10 ⁶ IU/m ² 3 x wöchentlich	subkutan																																				
Peginterferon α -2a	5–18	1–6	100 μ g/m ² wöchentlich	subkutan																																				
Peginterferon α -2b	3–18	1–6	1,5 μ g/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																																				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die Einführung von DAA ist die Therapie der CHC im Erwachsenenalter insgesamt wesentlich erfolgreicher und verträglicher geworden, die Entscheidung über das für den jeweiligen Patienten bestmögliche Therapieregime aber auch deutlich komplexer. IFN-freie Regime sind auch für Jugendliche (> 12 Jahre, > 35 kg) unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung und den Komorbiditäten die zurzeit bevorzugte verfügbare Behandlungsoption. Behandlungen mit Peginterferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) werden aufgrund der stärkeren Nebenwirkungen und der schlechteren Sustained-Virological-Response(SVR)-Rate nicht mehr als First-line-Therapie empfohlen. Für diese Altersgruppe stehen mit der Fix-Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) (HCV GT1 und 4) und mit dem neu zugelassenen und neu in den Markt eingeführten Einzelwirkstoff Sofosbuvir (SOF) (HCV GT2 und 3) zwei DAA zur Behandlung der CHC zur Verfügung.</p> <p>Auch für die Gruppe der Kinder unter 12 Jahren werden IFN-basierte Schemata zur Behandlung der CHC nicht mehr als erste Therapieoption empfohlen. Bis zur Zulassung von DAA auch für diese Altersgruppe kann bei entsprechender Indikation ein Off-Label-Use der DAA in Betracht gezogen werden (5).</p> <p>Bedeutung der SVR als Therapieziel</p> <p>Zur Bedeutung der SVR als Endpunkt in den klinischen Studien verweist die AkdÄ auf die Ausführungen in den Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) vom 7. November 2016 und von Elbasvir/Grazoprevir vom 5. April 2017 (6;7). Es liegt eine breite Datenbasis vor, die die Einschätzung der AkdÄ stützt und beim Erreichen einer SVR eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose belegt (6). Im Gegensatz zum IQWiG, dessen Methodik eine Quan-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tifizierung des Zusatznutzens nur auf Basis eines formal validierten Surrogatparameters erlaubt, erachtet die AkdÄ die Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis der SVR für möglich und notwendig.</p> <p>Nach einer 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, einer Reduktion der Gesamtmortalität um etwa 75 % sowie der leberspezifischen Mortalität um 87 % (8). Aus Sicht der AkdÄ stärkt dies die Evidenz für 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 PEG-IFN und RBV.</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. 3	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung von jugendlichen Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC.</p> <p>Der G-BA definierte für Patienten mit CHC zwei Fragestellungen, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.</p> <p>Tabelle 1:</p> <table border="1" data-bbox="315 810 1189 1086"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 810 450 884">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 810 853 884">Indikation</th> <th data-bbox="853 810 1189 884">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 884 450 986">1</td> <td data-bbox="450 884 853 986">vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC-Genotyp 2 oder 3</td> <td data-bbox="853 884 1189 986">Best Supportive Care (BSC)^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 986 450 1086">2</td> <td data-bbox="450 986 853 1086">therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC-Genotyp 2 oder 3</td> <td data-bbox="853 986 1189 1086">Kombination aus RBV und PEG-IFN alfa^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der ZVT sind zu beachten.</p> <p>CHC: chron. Hepatitis C; PEG-IFN: Peginterferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir.</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC-Genotyp 2 oder 3	Best Supportive Care (BSC) ^b	2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC-Genotyp 2 oder 3	Kombination aus RBV und PEG-IFN alfa ^c	
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a									
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC-Genotyp 2 oder 3	Best Supportive Care (BSC) ^b									
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC-Genotyp 2 oder 3	Kombination aus RBV und PEG-IFN alfa ^c									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT ist in Abhängigkeit der Fragestellung in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Für die CHC mit GT2 soll laut der Zulassung SOF + RBV über 12 Wochen gegeben werden, für Patienten mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren auch über 24 Wochen (9).</p> <p>Für die chronische HCV-Infektion mit GT3 soll laut Zulassung SOF + RBV über 24 Wochen gegeben werden.</p> <p>Durch die Vorgabe der ZVT wird die Beurteilung des Therapieerfolges bei Jugendlichen mit GT2- und GT3-Infektion (jeweils vorbehandelte und therapienaive) zusammengefasst. Nach bisherigen Erfahrungen bei Erwachsenen mit unterschiedlichen Ansprechraten unter DAA bei den GT2 und GT3 erscheint dies nicht adäquat.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 9–11</p>	<p><u>Studien</u></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung für beide Fragestellungen ist eine noch nicht abgeschlossene unkontrollierte offene Studie (Studie 1112), in der therapienaive und vorbehandelte Kinder zwischen 3 bis 17 Jahren mit HCV-Infektion durch GT2 und 3 SOF + RBV erhalten haben.</p> <p>Laut pharmazeutischem Unternehmer (pU) liegen Daten bisher nur für Kinder von 12 bis 17 Jahren vor.</p> <p>In die Studie 1112 wurden für den GT2 ausschließlich therapienaive Jugendliche eingeschlossen.</p> <p>Die Dosierung und Therapiedauer für SOF und RBV entsprachen den Vorgaben der Fachinformationen (9).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ kritisiert, dass die Ergebnisse der Studie nur deskriptiv dargestellt werden, ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich wird vom pU nicht vorgelegt.</p> <p>Auch für die ZVT bei therapienaiven Jugendlichen (PEG-IFN + RBV) legte der pU keine durch systematische Recherchen erhobenen Daten für die SVR12-Raten vor.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 15, Tab. 9</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 16, S. 18 Tab. 11</p>	<p>Fragestellung 1</p> <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ 9 vorbehandelte Jugendliche, alle mit GT3 • Gesamtpopulation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter: Mittelwert 15 Jahre ○ Geschlecht: weiblich 42 %, männlich 58 % ○ keine Zirrhose: 40 %; Zirrhose-Status unbekannt: 60 % ○ HCV-RNA < 800.000 IU/ml: 34 %, > 800.000 IU/ml: 66 % ○ bei Vorbehandlung kein Ansprechen 66,7 %, Rückfall 22,2 %, Unverträglichkeit 11,1 % <p><u>Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (nur GT3): 0 % • Morbidität: 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 810 286 916">IQWiG Dossier- bewertung, S. 19</p> <p data-bbox="161 1038 286 1144">IQWiG Dossier- bewertung, S. 19</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="360 411 741 440">○ SVR12 (nur GT3): 100 % <li data-bbox="360 459 741 488">○ SVR24 (nur GT3): 100 % <p data-bbox="315 512 1189 608">Alle therapienaiven Jugendlichen mit GT2 in der Studie 1112 erreichten SVR12 bzw. SVR24 (100 %). Vorbehandelte Jugendliche mit CHC GT2 wurden in die Studie 1112 nicht eingeschlossen.</p> <p data-bbox="315 632 1189 727">SVR-Raten bei Jugendlichen mit GT3 waren unabhängig von der Vorbehandlung bei therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen vergleichbar hoch (96,4 % vs. 100 %).</p> <p data-bbox="315 751 1189 975">Obwohl keine Daten vorliegen, geht das IQWiG auch für vorbehandelte Jugendliche mit HCV GT2 von hohen SVR-Raten aus. Diese Annahme wird durch Studienergebnisse bei Erwachsenen begründet, die zeigen, dass sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten mit HCV GT2 hohe SVR24-Raten erreicht werden: therapienaive Erwachsene 97,1 % und vorbehandelte Erwachsene 86,1 %.</p> <p data-bbox="315 999 1189 1062">Die AkdÄ stimmt dieser Ableitung der Übertragbarkeit von Daten des IQWiG zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="315 1086 1189 1150">• gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ): keine Daten vorgelegt. <li data-bbox="315 1174 1189 1302">• Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie Progression von Fibrose und Zirrhose sowie HCC wurden vom pU nicht berichtet. Dies ist aufgrund des jahrelangen Erkrankungsverlaufs bis zum Auftreten nachvollziehbar. <p data-bbox="315 1326 1189 1390">Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF + RBV legt der pU Daten zur Gesamtpopulation (vorbehandelte und therapienaive</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 21 Tab. 12, S. 22</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 23 Tab. 13</p>	<p>Patienten), jedoch nicht separat für vorbehandelte Jugendliche vor. Allerdings wurden in der Gesamtpopulation der Jugendlichen in der Studie 1112 und damit auch bei den vorbehandelten Patienten unter SOF + RBV weder Todesfälle noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) oder Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) beobachtet (jeweils 0 %). Es wird davon ausgegangen, dass das Schadenspotenzial von SOF + RBV bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC GT2, die in die Studie 1112 nicht eingeschlossen wurden, vergleichbar ist.</p> <p>Die AkdÄ leitet wie das IQWiG trotz der Schwächen des Studiendesigns (offene, einarmige Studie, geringe Anzahl von Studienteilnehmern, fehlender indirekter Vergleich) aufgrund des Erreichens der SVR bei 100 % der Patienten und des Fehlens von SUE bzw. Abbrüchen wegen UE in der Patientenpopulation einen möglichen Zusatznutzen von SOF + RBV ab. Eine SVR kann mit der ZVT BSC nicht erreicht werden. Auch stellt das in der Studie 1112 unter SOF + RBV beobachtete Schadenspotenzial den Vorteil dieser Wirkstoffkombination bei der SVR-Rate nicht infrage.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ sieht einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dieser wird von der AkdÄ im Gegensatz zum IQWiG als beträchtlich bewertet, da das Erreichen der SVR einen patientenrelevanten Nutzen darstellt (s. o.).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung,</p>	<p>Fragestellung 2</p> <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragestellung 2: 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 15 Tab. 9</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 16, S. 21 Tab. 12</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 41 therapienaive Jugendliche, 13 mit GT2 und 28 mit GT3 ● Gesamtpopulation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter: Mittelwert 15 Jahre ○ Geschlecht: weiblich 42 %, männlich 58 % ○ keine kompensierte Zirrhose: 40 %; Zirrhose-Status unbekannt: 60 % ○ HCV-RNA < 800.000 IU/ml: 34 %, > 800.000 IU/ml: 66 % ○ bei Vorbehandlung kein Ansprechen 66,7 %, Rückfall 22,2 %, Unverträglichkeit 11,1 % <p><u>Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalität: GT2: 0 %; GT3: 0 % ● Morbidität: <ul style="list-style-type: none"> ○ SVR12: GT2: 100 %; GT3: 96,4 % ○ SVR24: GT2: 100 %; GT3: 96,4 % <p>In der Studie 1112 wurde eine SVR12 bzw. SVR24 unter SOF + RBV auch von fast allen therapienaiven Jugendlichen erreicht (40 von 41 (97,6 %)).</p> <p>Für die ZVT RBV + PEG-IFN alfa legte der pU keine systematisch recherchierten Daten zur SVR vor. Aus der Literatur ist aber bekannt, dass Jugendliche mit CHC GT2 oder 3 SVR-Raten von über 90 % unter RBV + PEG-IFN alfa erreichen (10). Damit können unter RBV + PEG-IFN alfa vergleichbar hohe SVR-Raten erreicht werden wie unter SOF + RBV.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 906 286 1018">IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p> <p data-bbox="161 1235 286 1347">IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p>	<p data-bbox="315 411 1189 475">Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF + RBV legte der pU Daten zur Gesamtpopulation vor (s. o.).</p> <p data-bbox="315 497 1189 730">Die AkdÄ sieht auch für diese Patientengruppe trotz der Schwächen des Studiendesigns (s. o.) aufgrund des Erreichens der SVR von 96,4 % bis 100 % und des Auftretens von SUE bzw. Abbrüchen wegen UE von jeweils 0 % der Patientenpopulation eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF + RBV als möglich an. Das in der Studie 1112 unter SOF + RBV beobachtete Schadenspotenzial stellt den Vorteil dieser Wirkstoffkombination bei der SVR-Rate nicht infrage.</p> <p data-bbox="315 753 1189 880">Die AkdÄ konstatiert im Gegensatz zum IQWiG, dass hinsichtlich des Endpunkts SVR (SVR-Raten 96,4 % bis 100 %) von einem relevanten Vorteil von SOF + RBV im Vergleich zur ZVT ausgegangen werden kann.</p> <ul data-bbox="315 903 1189 1120" style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ): keine Daten vorgelegt. • Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie Progression von Fibrose und Zirrhose sowie HCC wurden vom pU nicht berichtet. Dies ist aufgrund des seltenen Auftretens, insbesondere von HCC im Kindes- und Jugendalter aber nachvollziehbar. <p data-bbox="315 1142 1189 1375">Für die Bewertung des Schadenspotenzials legte der pU keine geeigneten Daten für einen Vergleich von SOF + RBV mit der ZVT RBV + PEG-IFN alfa vor. Allerdings traten in der Gesamtpopulation der Jugendlichen in der Studie 1112 und damit auch bei therapienativen Jugendlichen weder Todesfälle noch SUE oder Abbrüche wegen UE auf (jeweils 0 %). UE traten unter SOF + RBV bei 80 % der Patienten auf (bezogen auf die Gesamtpopulation).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 23 Tab. 13	<p>Aus Sicht des pU ergibt sich für die Nebenwirkungen der Zusatznutzen von SOF + RBV per se aus der Vermeidung von IFN-induzierten Nebenwirkungen.</p> <p>Die AkdÄ folgt der Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von SOF + RBV im Vergleich zu RBV + PEG-IFN alfa für UE auf Grundlage der im Erwachsenenalter gezeigten Daten zu den SUE und Therapieabbrüchen unter der Gabe von RBV + PEG-IFN alfa. In Anbetracht der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen ist ebenfalls davon auszugehen, dass das Schadenspotenzial von SOF + RBV bei Jugendlichen niedriger ist als das von RBV + PEG-IFN alfa, auch wenn einige vom pU vorgelegte Daten dies nicht eindeutig belegen (11).</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>In der Gesamtabwägung sieht die AkdÄ für SOF + RBV einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu RBV + PEG-IFN alfa bei therapienaiven Jugendlichen mit CHC GT2 oder 3.</p>	
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>SOF ist der erste pangenotypische Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, eines Schlüsselenzyms für die HCV-Replikation. SOF wird bereits in Kombination mit Ledipasvir (LDV) für die Behandlung der CHC eingesetzt.</p> <p>Erstmalig ist mit SOF + RBV und SOF in Kombination mit LDV das Erreichen einer SVR auch für Jugendliche ab 12 Jahren mit einer IFN-freien Behandlung möglich. In Anbetracht der belastenden Nebenwirkungen von IFN und der Anwendungseinschränkung durch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontraindikationen für IFN stellt dies einen Meilenstein und wesentlichen Fortschritt der Therapie im Kindes- und Jugendalter dar.</p> <p>Damit eröffnen sich erstmals erfolgreiche Behandlungsmöglichkeiten für jugendliche Patienten mit Kontraindikationen gegen bzw. Unverträglichkeit von IFN.</p> <p>Auch die signifikant und klinisch relevant fehlenden nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüche unter einem IFN-freien SOF-Regime im Vergleich zu IFN enthaltenden Therapieregimen ist ein Hinweis auf eine deutlich bessere Verträglichkeit von SOF im Vergleich zu IFN.</p> <p>Daten wissenschaftlicher Studien zur Kombination von SOF mit weiteren, zum Teil für das Kindes- und Jugendalter noch nicht zugelassenen DAA legen den Schluss nahe, dass der wesentliche Nutzen von SOF in der IFN-freien Kombinationstherapie mit SOF in Kombination mit einem oder mehreren DAA liegen wird. Hier kommt der hohen Resistenzbarriere von SOF (in der vorliegenden Studie keine Resistenz berichtet) und dem Ansprechen aller Patienten auf die Therapie (in der vorliegenden Studie keine Non-Response auf SOF berichtet) eine relevante Bedeutung zu (12).</p> <p>Die bereits erfolgte Zulassung von LDV in Kombination mit SOF und die erwarteten Neuzulassungen weiterer DAA (s. Tabelle 2) beeinflussen bereits jetzt den therapeutischen Algorithmus im Versorgungsalltag, da sich jugendliche Patienten und behandelnde Ärzte in Fällen nicht dringlicher Behandlungsindikation häufig dazu entscheiden, auf eine IFN-basierte Therapie zugunsten zukünftiger IFN-freier Behandlungsoptionen zu verzichten. Die europäische Leitlinie empfiehlt sogar den Verzicht auf eine Behandlung mit IFN.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Es ist zu wünschen, dass möglichst bald auch Zulassungen von DAA zur Behandlung der CHC im Kindesalter (< 12 Jahre) vorliegen werden. Bis dahin bleibt für diese Altersgruppe nur die IFN-basierte Therapie oder in Ausnahmefällen bei Kontraindikationen und Unverträglichkeiten ein Off-Label-Use mit einem der im Jugendalter zugelassenen DAA (5).</p> <p>Tabelle 2: Laufende Studien mit DAA bei Kindern und Jugendlichen mit CHC (5)</p> <table border="1" data-bbox="315 679 1176 1206"> <thead> <tr> <th>INN</th> <th>Genotyp</th> <th>Identifikationsnummern</th> <th>Studienende</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Glecaprevir/Pibrentasvir</td> <td>1–6</td> <td>NCT 03067129</td> <td>Mai 2022</td> </tr> <tr> <td>Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin</td> <td>1,4</td> <td>NCT 02486406</td> <td>September 2019</td> </tr> <tr> <td>Sofosbuvir + Daclatasvir</td> <td>4</td> <td>NCT 03080415</td> <td>Juni 2018</td> </tr> <tr> <td>Ledipasvir/Sofosbuvir</td> <td>1,4</td> <td>NCT 02868242</td> <td>April 2019</td> </tr> <tr> <td>Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin</td> <td>1,4,5,6</td> <td>NCT 02249182</td> <td>Juli 2018</td> </tr> <tr> <td>Sofosbuvir + Ribavirin</td> <td>2,3</td> <td>NCT 02175758</td> <td>April 2018</td> </tr> <tr> <td>Sofosbuvir/Velpatasvir</td> <td>1–6</td> <td>NCT 03022981</td> <td>Dezember 2019</td> </tr> <tr> <td>Gratisovir + Ribavirin</td> <td>1–6</td> <td>NCT 02985281</td> <td>Juni 2018</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die fixen Kombinationen von LDV/SOF und von SOF + RBV sind zurzeit die sichersten und effektivsten Therapieoptionen zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer CHC. Trotz der geringen Zahl an Studien und Studienteilnehmern und der bisher kurzen Nachbetrachtung sind die Ergebnisse zur Anwendung von</p>	INN	Genotyp	Identifikationsnummern	Studienende	Glecaprevir/Pibrentasvir	1–6	NCT 03067129	Mai 2022	Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin	1,4	NCT 02486406	September 2019	Sofosbuvir + Daclatasvir	4	NCT 03080415	Juni 2018	Ledipasvir/Sofosbuvir	1,4	NCT 02868242	April 2019	Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin	1,4,5,6	NCT 02249182	Juli 2018	Sofosbuvir + Ribavirin	2,3	NCT 02175758	April 2018	Sofosbuvir/Velpatasvir	1–6	NCT 03022981	Dezember 2019	Gratisovir + Ribavirin	1–6	NCT 02985281	Juni 2018	
INN	Genotyp	Identifikationsnummern	Studienende																																			
Glecaprevir/Pibrentasvir	1–6	NCT 03067129	Mai 2022																																			
Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin	1,4	NCT 02486406	September 2019																																			
Sofosbuvir + Daclatasvir	4	NCT 03080415	Juni 2018																																			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1,4	NCT 02868242	April 2019																																			
Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin	1,4,5,6	NCT 02249182	Juli 2018																																			
Sofosbuvir + Ribavirin	2,3	NCT 02175758	April 2018																																			
Sofosbuvir/Velpatasvir	1–6	NCT 03022981	Dezember 2019																																			
Gratisovir + Ribavirin	1–6	NCT 02985281	Juni 2018																																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DAA bei jugendlichen Patienten ausreichend, um eine deutliche Überlegenheit gegenüber der bisher etablierten IFN-basierten Therapie zu konstatieren. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der bereits für die Behandlung der CHC im Erwachsenenalter umfangreich vorliegenden Daten erscheint eine IFN-basierte Therapie nicht mehr gerechtfertigt. Trotzdem muss darauf hingewiesen werden, dass bisher nicht alle Genotypen der CHC im Jugendalter mit DAA behandelt werden können. Die geplanten Zulassungen (Tabelle 2) lassen aber auch für die noch fehlenden Genotypen eine Behandlung mit DAA in naher Zukunft erwarten.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Sofosbuvir aus den dargelegten Gründen sowohl für die Gruppe der vorbehandelten jugendlichen Patienten mit CHC als auch für die Gruppe der therapienaiven einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</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. Januar 2018). Berlin, 25. Juli 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. Epidemiol Bull, 2016; 29: 256-268.
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: 31. Januar 2018). Stand: 11. Oktober 2017.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 582 Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A17-55 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2155/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-312.pdf (letzter Zugriff: 31. Januar 2018). Köln, Stand: 11. Januar 2018.
 5. 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 2017: Epub ahead of print.
 6. 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: 31. Januar 2018). Berlin, Stand: 7. November 2016.
 7. 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: 31. Januar 2018). Berlin, Stand: 5. April 2017.
 8. 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.
 9. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Sovaldi® 400 mg Filmtabletten". Stand: September 2017.
 10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_abgelaufen-mit-a_2015-02.pdf (letzter Zugriff: 26. Januar 2018). AWMF-Register-Nummer: 021/012 (Gültigkeit abgelaufen, Leitlinie wird zz. überprüft), Stand: September 2009.
 11. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte.1057.html>. Letzter Zugriff: 31. Januar 2018.
 12. 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: <https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sofosbuvir/Sofosbuvir-EB.pdf> (letzter Zugriff: 26. Januar 2018). Berlin, Stand 23. Mai 2014.