

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir, Nr. 115, A11-25, Version 1.0, 12.01.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*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.*

## 1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p>Der Umfang der zu beurteilenden Unterlagen und der zur Verfügung stehende Zeitrahmen erlauben keine detaillierte Kommentierung, sondern nur wenige allgemeine Anmerkungen und eine Stellungnahme zu konkreten Punkten im Dossier des pharmazeutischen Herstellers bzw. der Dossierbewertung durch das IQWiG.</p> <p><u>Vorschlag zum Verfahren:</u> Die Module 1–4 des vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereichten Dossiers sollten den zur Stellungnahme berechtigten Organisationen mit Beginn des Verfahrens nach § 35a SGB V zur Verfügung gestellt werden.</p>	
	<p><b><u>Folgen der Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus:</u></b></p> <p>Die Hepatitis-C-Virus-Infektion führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Infektion.</p> <p>Fortlaufende Virusreplikation führt (1;2):</p> <p>a) zu unmittelbaren Krankheitsfolgen im Sinne einer Verminderung der Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durch psychische Belastung resultierend aus dem Wissen um Infektiosität und möglichen Folgen der Erkrankung,</li> <li>• aufgrund von Einschränkungen des Soziallebens,</li> </ul>	

	<p>einschließlich des Sexuallebens, infolge Infektiosität</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• durch Benachteiligung im Arbeitsleben infolge der Hepatitis-C-Virus-Infektion.</li></ul> <p>b) zu erhöhtem Risiko von Spätfolgen wie</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Leberzirrhose und den daraus resultierenden Komplikationen wie Aszites, Ösophagusvarizen/-blutung, hepatischer Enzephalopathie und Notwendigkeit der Lebertransplantation,</li><li>• hepatozellulärem Karzinom</li><li>• lebensbedrohliche Autoimmunerkrankungen z. B. Vasculitis durch z. B. Cryoglobuline.</li></ul> <p>Aufgrund der Häufigkeit der chronischen Hepatitis C und der Kosten für die Behandlung von Infektion und ihren Komplikationen besitzt die Erkrankung eine relevante gesamtgesellschaftliche Bedeutung.</p> <p><b><u>Bedeutung anhaltender Virusreplikation für den Betroffenen:</u></b></p> <p>Für die Pathogenese der Folgen der chronischen Hepatitis C ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser.</p> <p>Persistierende Virusreplikation führt bei entsprechender Disposition des Immunsystems zu einer entzündungsbedingten progredienten Fibrose der Leber, deren Endstadium die Leberzirrhose und eine mit dem Leben nicht vereinbare Einschränkung der Leberfunktion ist.</p> <p>Persistierende Virusreplikation ist mit einem erhöhten Risiko</p>	
--	--	--

für das hepatozelluläre Karzinom assoziiert.

**Bedeutung der „Sustained Virologic Response“ (SVR)  
für Patienten mit Hepatitis C:**

*SVR als patientenrelevanter therapeutischer Effekt:*

Für Patienten mit chronischer Hepatitis C ist die SVR als dauerhafte Beendigung der Virusreplikation ein direkter patientenrelevanter therapeutischer Effekt. Die SVR führt zur langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen wie:

- a) der psychischen Belastung resultierend aus dem Wissen um Infektiosität und mögliche Folgen der Erkrankung,
- b) den Einschränkungen des Soziallebens, einschließlich des Sexuallebens,
- c) der möglichen Benachteiligung im Arbeitsleben durch die persistierende Virusreplikation.

*SVR als Surrogatparameter:*

Die AkdÄ stimmt mit dem IQWiG darin überein, dass die SVR ein nicht durch prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien (RCT) formal validierter Surrogatparameter für Langzeitfolgen der chronischen Hepatitis C ist, wie z. B. für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Die grundsätzlich wünschenswerte Validierung dieses Surrogatparameters durch prospektive RCTs ist aus Sicht der AkdÄ nicht durchführbar, da das Erreichen einer SVR

	<p>mit einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt verbunden ist. Es würde daher weder von den Patienten akzeptiert, noch wäre es ethisch vertretbar, aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen Patienten diesen relevanten Therapieeffekt, die Beendigung der schwerwiegenden unmittelbaren Symptome der Erkrankung durch SVR, vorzuenthalten. Prospektive Kohortenstudien sind deshalb die bestmögliche Evidenz für die Validierung des Surrogatparameters SVR.</p> <p>Die Metaanalyse von Singal et al. 2010 (3) analysiert die bis Ende 2008 vorliegenden, qualitativ hochwertigen Kohortenstudien zur Validierung von SVR: 4 prospektive + 22 retrospektive Studien zeigen eine signifikante Reduktion von HCC, Mortalität und Leberzirrhose. Weitere, nach 2008 publizierte Studien von Morgan et al. 2010 (4), Backus et. al 2011 (5) sowie Innes et al. 2011 (6) und Maruoka et al. 2011 (7) bestätigen diese Ergebnisse, auch bei Betrachtung nur der Patienten mit Genotyp 1 der Erkrankung.</p> <p><b>Das Erreichen einer SVR ist daher als patientenrelevanter quantifizierbarer Nutzen anzusehen.</b></p>	
	<p><b>Die Verwendung des Therapieziels „Sustained Virologic Response“ (SVR) ist adäquat.</b></p> <p>Bei der SVR handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung eines Proteaseinhibitors zur Behandlung der Hepatitis C.</p> <p>Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (8) und des Scottish Medicines Consortium (SMC) (9;10).</p> <p>Die beschriebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien</p>	

	entsprechen dem aktuellen wissenschaftlichen Stand.	
	<p>Eine Aussage zu selten auftretenden, unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist aufgrund der begrenzten Anzahl der mit Telaprevir behandelten Patienten in RCTs noch nicht möglich.</p> <p>In Studien zur Zulassung von Telaprevir ist nur ein zu vernachlässigender Anteil der eingeschlossenen Patienten wegen Anämie mit Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (ESA) behandelt worden, da die Risikowarnung der FDA bzgl. des Einsatzes von ESAs durch Protokolländerung der laufenden Studien im Sinne eines Verbots des Einsatzes von ESAs umgesetzt wurde (s. S. 217, letzter Absatz, Modul 4A des Dossiers des pU).</p>	
	<p>Bei der Bewertung des ökonomischen Nutzens von Telaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ist den Behandlungskosten gegenüberzustellen, welche Einsparungen durch Vermeidung von Leberzirrhose, HCC und Notwendigkeit der Lebertransplantation bei erfolgreich behandelten Patienten mit Hepatitis C und SVR nach Therapie erzielt werden.</p> <p>Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) sind weltweit 27 % der Leberzirrhosen und 25 % der HCC auf eine Hepatitis-C-Infektion zurückzuführen.</p>	

## 2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung des pU, Modul 4 A: Seite 22 letzter Absatz, Seite 28, Tabelle 4 D, Seite 37 ff.		<p>Der pU benutzt den Begriff „Heilung“ für das Erreichen der dauerhaften Nichtnachweisbarkeit der Replikation des Hepatitis-C-Virus im Blut mittels PCR.</p> <p>Eine zu diesem Zeitpunkt bereits vorliegende Schädigung der Leber ist nicht immer reversibel, und wenn, dann häufig nur graduell reversibel, so dass der Begriff „Heilung“ nicht über möglicherweise fortbestehende, erhöhte leberbedingte Morbidität und Mortalität hinwegtäuschen darf.</p>	
IQWiG Dossierbewertung: Seite 3 ff., Seite 6 erster Absatz ff., Seite 38 ff., Seite 88, 2.7.2.9.4.		<p>Das Erreichen einer SVR bedeutet für Patienten in allen Stadien der Fibrose einschließlich des Stadiums der Leberzirrhose einen patientenrelevanten Nutzen, da die SVR auch bei Vorliegen einer Leberzirrhose einen positiven Effekt auf den Erkrankungsverlauf hat.</p> <p>Die Einteilung der Indikationen durch das IQWiG nach Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit Zirrhose ist für eine Nutzenbewertung nachvollziehbar, da belegt ist, dass das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose die Wahrscheinlichkeit einer SVR durch Behandlung mit Interferon in Kombination mit Ribavirin reduziert.</p> <p>Auf der anderen Seite haben Patienten mit Hepatitis C und Zirrhose ein deutlich höheres Risiko für HCC sowie</p>	

		<p>Notwendigkeit einer Lebertransplantation und profitieren erheblich von dem Erreichen der SVR.</p> <p>Gerade bei Patienten mit Hepatitis C und Zirrhose besteht eine Behandlungsbedürftigkeit.</p> <p>Die Daten, die eine Verbesserung der Prognose von Patienten nach Lebertransplantation durch das Erreichen einer SVR nach antiviraler Therapie vor Transplantation belegen, sind ebenfalls bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen (11;12).</p> <p>Die Aussage des IQWiG, dass der pU keine Daten für die Behandlung von Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• therapienaiver Hepatitis C und Zirrhose sowie</li> <li>• Relapse-Patienten ohne Zirrhose</li> </ul> <p>mit dem zugelassenen Behandlungsschema vorgelegt hat, ist korrekt.</p> <p>Vorgelegt werden aber Daten zur Behandlung dieser Patienten mit einem vom Zulassungsschema abweichenden Behandlungsprotokoll.</p> <p>Insgesamt 6 % der 363 mit Telaprevir(TVT) + Peginterferon(PegIFN)/Ribavirin(RBV) behandelten, therapienaiven Patienten in der ADVANCE-Studie wiesen eine Zirrhose auf. In der REALIZE-Studie hatten 27 % der 266 mit TVT + PegIFN/RBV behandelten Patienten eine Zirrhose. Für vorbehandelte Relapse-Patienten betrug der Anteil 19 %.</p> <p>Da in der REALIZE-Studie die SVR-Rate für TVT + PegIFN/RBV bei <b>Relapse-Patienten</b> höher war als bei Non-</p>	
--	--	--	--

		<p>Respondern auf eine vorausgegangene antivirale Therapie, und das IQWiG einen Zusatznutzen für letztere Subgruppe annimmt, ist es nicht angemessen, einen Zusatznutzen für Telaprevir bei Relapse-Patienten zu verneinen.</p> <p>Gerade Relapse-Patienten nach vorheriger Therapie weisen häufig eine Behandlungsnotwendigkeit auf und können von einer Therapie unter Einschluss von Telaprevir profitieren.</p> <p>Gleiches gilt für <b>therapienaive Patienten mit Zirrhose</b>: Die SVR von 62 % (13/21) bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose für TVT + PegIFN/RBV im Vergleich zu 33 % (7/21) in der Kontrollgruppe weist auf einen Zusatznutzen für Telaprevir auch für diese Patienten hin (Jacobson et al. 2011; Figure 2 (13)).</p> <p>Es ist daher zu fordern, dass der pU Studien vorlegt, die die vorliegenden Hinweise auf einen Zusatznutzen von Telaprevir bei diesen Patientengruppen belegen.</p> <p><b><u>Weitere Anmerkungen zur Subgruppenbildung</u></b></p> <p><b>A) Relapse-Patienten mit / ohne Zirrhose</b></p> <p>Da der Interaktionstest bzgl. SVR bei diesen Subgruppen nicht signifikant war, ist eine getrennte Betrachtung abzulehnen.</p> <p><b>B) Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit Viruslast größer / kleiner 800.000 IU/ml</b></p> <p>Der signifikante Interaktionstest für die SVR bei diesen beiden Subgruppen weist auf die Bedeutung der durch weitere Studien belegten Relevanz der</p>	
--	--	--	--

		<p>Viruslast für die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer SVR hin.</p> <p>Es lässt sich hieraus jedoch der zu erwartende therapeutische Nutzen für den einzelnen Patienten mit Hepatitis C nicht ableiten, da die Viruslast nur einer von mehreren Faktoren ist, der die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer SVR beeinflusst. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass im Spontanverlauf der Hepatitis C Veränderungen der Viruslast um den Faktor 10 auftreten können, so dass eine klare Zuordnung von Patienten in hohe bzw. niedrige Viruslast-Gruppe nicht immer möglich ist.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung: Seite 4, Seite 22 Absatz 3, Seite 29 Absatz 2, Seite 42 letzter Absatz, Seite 43 Absatz 1 und 2, Seite 46 Absatz 3</p>		<p>Eine spontan auftretende Viruselimination ist bei chronischer Hepatitis C eine Rarität. Unbehandelt führt die Hepatitis C bei einem relevanten Teil der Patienten zur Leberzirrhose und ihren Komplikationen, d. h. zu HCC, Leberversagen und Notwendigkeit der Lebertransplantation.</p> <p>Unstrittig ist, dass das Erreichen einer SVR bei einer chronischen Hepatitis C mit einer 90-prozentigen Verringerung des Auftretens von harten Endpunkten wie Tod, HCC und Lebertransplantation assoziiert ist. Zusätzlich zu den vom pU angegebenen Studien sei an dieser Stelle auf weitere Studien verwiesen (4;7;14;15).</p> <p>Eine Validierung des Surrogatendpunkts SVR durch eine prospektive, placebokontrollierte RCT ist aus Sicht der AkdÄ daher ethisch nicht vertretbar.</p> <p>Diesem Umstand haben andere Institutionen wie das SMC (9;10) und das NICE (8) Rechnung getragen, indem sie in der Indikation Hepatitis C die SVR als patientenrelevanten</p>	

		<p>Endpunkt für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels akzeptieren.</p> <p><u>Änderung:</u> Akzeptanz der SVR als aussagekräftigen, patientenrelevanten Endpunkt trotz der fehlenden Validierung durch RCTs und Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>	
IQWiG Dossierbewertung: Seite 21 ff.		<p>Mortalität ist als patientenrelevanter Endpunkt im Studiendesign berücksichtigt.</p> <p>Die erhöhte Mortalität bei Hepatitis C resultiert vor allem aus der häufig erst nach jahrelangem Verlauf auftretenden Zirrhose und deren Komplikationen. Angesichts des in den Studien begrenzten Beobachtungszeitraumes ist die SVR der adäquate patientenrelevante Endpunkt für die Nutzenbewertung von Telaprevir in der Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C.</p>	
IQWiG Dossierbewertung: Seite 65 ff., 2.7.2.1 Tabelle 22		<p>Das Behandlungsregime der Vergleichsgruppen in den der Zulassung zugrunde liegenden RCTs entspricht dem Stand des medizinischen Wissens zum Zeitpunkt der Planung der Studien.</p>	
IQWiG Dossierbewertung: Seite 90, 3.1.3		<p>Das RKI gibt die Inzidenz gemeldeter erstdiagnostizierter Hepatitis-C-Erkrankungen mit 6,5/100.000 (n = 5283) für das Jahr 2010 an.</p> <p>Bei der Kalkulation der Anzahl der mit Telaprevir zu behandelnden Patienten ist zu berücksichtigen, dass nur bei einem Teil der Patienten mit Hepatitis C durch den Genotyp 1 eine medikamentöse Behandlung indiziert ist und vom Patienten gewünscht wird. Von diesen zu behandelnden Patienten wird wiederum nur bei einem Teil der Patienten eine positive Nutzen-Risiko-Abwägung zu</p>	

		<p>einer Therapieentscheidung für Telaprevir führen.</p> <p>Andererseits gibt es neben den neu diagnostizierten Patienten erfolglos vorbehandelte Patienten, die als potenzielle Kandidaten für eine Telaprevir beinhaltende erneute Therapie in Frage kommen. Die Größe dieser Gruppe und der Anteil derjenigen, bei denen eine Telaprevir beinhaltende Kombinationstherapie tatsächlich indiziert ist und gewünscht wird, kann nicht genau benannt werden.</p> <p>Die vom pU veranschlagten Patientenzahlen erscheinen realistisch. Eine Extrapolation allein aufgrund der Inzidenz ist, wie oben ausgeführt, inhaltlich inadäquat.</p>	
--	--	---	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Anhang:

## Literaturverzeichnis

1. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD et al.: Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41: 790-800.
2. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC et al.: The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299-1301.
3. Singal AG, Volk ML, Jensen D et al.: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 280-8, 288.
4. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY et al.: Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 833-844.
5. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR et al.: A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 509-516.
6. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S 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.
7. Maruoka D, Imazeki F, Arai M et al.: Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; Epub ahead of print.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance 106 (extension of TA guidance 75): <http://www.nice.org.uk/TA106>. London, Review date: November 2007.

9. Scottish Medicines Consortium: Advice Telaprevir (Incivo<sup>®</sup>) experienced patients:  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/742\\_11\\_telaprevir\\_Incivo\\_experienced\\_patients/telaprevir\\_Incivo](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/742_11_telaprevir_Incivo_experienced_patients/telaprevir_Incivo). Date Advice Published: 12. Dezember 2011.
10. Scottish Medicines Consortium: Advice Telaprevir (Incivo<sup>®</sup>) naive patients:  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/743\\_11\\_telaprevir\\_Incivo\\_naive\\_patients/telaprevir\\_Incivo](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/743_11_telaprevir_Incivo_naive_patients/telaprevir_Incivo). Date Advice Published: 12. Dezember 2011.
11. Pillai AA, Lee VS, Wang E et al.: Factors associated with sustained virological response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Transplant Proc* 2010; 42: 3647-3651.
12. Satapathy SK, Sclair S, Fiel MI et al.: Clinical characterization of patients developing histologically-proven fibrosing cholestatic hepatitis C post-liver transplantation. *Hepatology* 2011; 41: 328-339.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al.: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.
14. Floreani A, Baldo V, Rizzotto ER et al.: Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 734-737.
15. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H et al.: Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677-684.