

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

Datum	21.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir, Nr. 107, A11-17, Version 1.0, 29.11.2011
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.

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>Die Hepatitis-C-Virus-Infektion führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Infektion und bei einem relevanten Teil der chronisch Infizierten zu einer zunehmenden Fibrose bis hin zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des hepatozellulären Karzinoms und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. Aus der Häufigkeit der chronischen Hepatitis C und der durch die Behandlung von Infektion und ihren Folgen entstehenden Kosten resultiert eine relevante gesamtgesellschaftliche Bedeutung der Erkrankung und ihrer Behandlung.</p> <p>Für die Pathogenese der Folgen der chronischen Hepatitis</p>	

	<p>C ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser. Diese 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>Weitere Faktoren wie begleitende andere Lebererkrankungen sowie medikamentöse oder toxische Schädigung der Leber können verstärkend hinzutreten, sind aber keine Voraussetzung für die bei chronischer Hepatitis C beobachtete Leberschädigung.</p>	
	<p>Die Verwendung des Therapieziels „Sustained Virologic Response“ (SVR) ist adäquat.</p> <p>Bei der SVR handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung der Hepatitis C.</p> <p>Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und des Scottish Medicines Consortium (SMC).</p> <p>Die beschriebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen dem aktuellen wissenschaftlichen Stand.</p>	
	<p>Eine Aussage zu selten auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist aufgrund der begrenzten Anzahl der mit Boceprevir behandelten Patienten in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) noch nicht möglich.</p> <p>Beachtet werden muss, dass in Studien zur Zulassung ein relevanter Anteil der mit Boceprevir behandelten Patienten</p>	

	<p>wegen ausgeprägter Anämie Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe erhalten hat. Sollte dies auch für die nach Zulassung behandelten Patienten zutreffen, ist bei der Beurteilung des UAW-Potenzials einer Behandlung mit Boceprevir auch die unerwünschten Wirkungen der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe zu beachten.</p> <p>Da durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir die bereits unter Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin beobachteten UAWs einschließlich der Anämie häufiger bzw. in stärkerem Maße beobachtet werden, ist eine Verschlechterung der Adhärenz im Vergleich zur Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin als Folge von UAW möglich.</p>	
	<p>Bei der Bewertung des ökonomischen Nutzens von Boceprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ist den Behandlungskosten gegenüberzustellen, welche Einsparungen durch Vermeidung von Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom 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 hepatozellulären Karzinome 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 15 Absatz 2, Seite 16 Absatz 4		<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 5 letzter Absatz ff., Seite 39 ff.		<p>Das Erreichen einer SVR ist für Patienten in allen Stadien der Fibrose einschließlich des Stadiums der Leberzirrhose ein patientenrelevanter Nutzen, da der 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 Zirrhose die Wahrscheinlichkeit einer SVR durch Behandlung mit Interferon in Kombination mit Ribavirin reduziert.</p> <p>Es ist daher zu fordern, dass der pU Daten über die SVR, d. h. die fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit</p>	

		<p>einem sensitiven Assay mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie, für eine zur Beurteilung ausreichende Anzahl von Patienten mit Leberzirrhose nachreicht. Diese Daten liegen bisher nicht vor.</p> <p>Eine Unterteilung in kompensierte und dekompenzierte Zirrhose ist insofern notwendig, als mit zunehmender Einschränkung der Leberfunktion das Risiko bedrohlicher UAW, insbesondere eines Leberversagens durch die Therapie, zunimmt und die fortgeschrittene Funktionseinschränkung der Leber eine Kontraindikation für eine medikamentöse Therapie unter Einschluss von Interferon darstellt.</p> <p>Die Daten, die eine Verbesserung der Prognose von Patienten nach Lebertransplantation durch eine vor Transplantation erfolgende Therapie mit SVR belegen, sind zu berücksichtigen (1,2).</p> <p>Es ist daher zu fordern, dass der pU detaillierte quantitative Angaben zur Leberfunktion der eingeschlossenen und der ausgeschlossenen Studienpatienten zugänglich macht.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung: Seite 4, Seite 22 Absatz 3 und Absatz 5 Satz 1, Seite 25 Tabelle 10, Seite 27 Tabelle 11, 2.7.2.9.4.</p>		<p>Eine spontan auftretende Viruselimination ist bei chronischer Hepatitis C eine Rarität. Unbehandelt führt die Hepatitis C bei einem relevanten Teil der Patienten zu Leberzirrhose und ihren Komplikationen, d.h. zu hepatozellulärem Karzinom, 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, hepatozellulärem Karzinom und Lebertransplantation</p>	

		<p>assoziiert ist. Zusätzlich zu den vom pU angegebenen Studien sei an dieser Stelle auf weitere Studien verwiesen (4–7).</p> <p>Eine Validierung des Surrogatparameters SVR durch eine prospektive, placebokontrollierte RCT ist daher ethisch nicht vertretbar.</p> <p>Diesem Umstand haben andere Institutionen wie das SMC (8,9) und das NICE (10) Rechnung getragen, indem sie in der Indikation Hepatitis C die SVR als patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels akzeptieren.</p> <p><u>Änderung:</u> Akzeptanz der SVR als validen patientenrelevanten Endpunkt trotz der fehlenden Validierung durch RCT und Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>	
IQWiG Dossierbewertung: Seite 17 ff.		<p>Mortalität ist als patientenrelevanter Endpunkt im Studiendesign berücksichtigt.</p> <p>Da die erhöhte Mortalität bei Hepatitis C vor allem aus der erst nach jahrelangem Verlauf auftretenden Zirrhose und deren Komplikationen resultiert, ist in Anbetracht des in den Studien begrenzten Beobachtungszeitraumes der SVR der adäquate patientenrelevante Endpunkt für die Nutzenbewertung von Boceprevir in der Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C.</p>	
IQWiG Dossierbewertung: Seite 32/33, 2.7.2.1 letzter Absatz und		<p>Das Behandlungsregime der Vergleichsgruppen in den der Zulassung zugrunde liegenden RCTs entspricht dem Stand des medizinischen Wissens zum Zeitpunkt der Planung der Studien. Eine Individualisierung der Therapie erfolgte zu diesem Zeitpunkt gemäß Leitlinien anhand von Genotyp und</p>	

Tabelle 15		<p>Viruslast und dem Ansprechen nach 12-wöchiger Therapie.</p> <p>Parameter zur differenzierteren Therapiesteuerung, wie frühes vs. späteres Therapieansprechen, Ausmaß der Virussuppression oder Interleukin-28B-Genotyp waren zum Zeitpunkt der Planung der Studien noch nicht validiert und damit nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung: Seite 56, 3.1.1.4</p>		<p>Das RKI gibt die Inzidenz gemeldeter erstdiagnostizierter Hepatitis-C-Erkrankungen mit 6,5/100.000 (n = 5283) für 2010 an.</p> <p>Bei der Kalkulation der Anzahl der mit Boceprevir zu behandelnden Patienten ist zu berücksichtigen, dass nur bei einem Teil der Patienten mit Hepatitis C 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 einer Therapieentscheidung für Boceprevir führen.</p> <p>Andererseits gibt es neben den neu diagnostizierten Patienten erfolglos vorbehandelte Patienten, die als potenzielle Kandidaten für eine Boceprevir beinhaltende erneute Therapie in Frage kommen. Die Größe dieser Gruppe und der Anteil derjenigen, bei denen eine Boceprevir 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. Satapathy SK, Sclair S, Fiel MI, Del Rio Martin J, Schiano T. Clinical characterization of patients developing histologically-proven fibrosing cholestatic hepatitis C post-liver transplantation. *Hepatology*. 2011 Apr;41(4):328-39
2. Pillai AA, Lee VS, Wang E, Rinella ME, Levitsky J. Factors associated with sustained virological response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Transplant Proc*. 2010 Nov;42(9):3647-51.
3. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TE, Dillon JF, Forrest E, Fraser A, Gillespie R, Goldberg DJ, Kennedy N, McDonald S, McLeod A, Mills PR, Morris J, Hayes P; Hepatitis C Clinical Database Monitoring Committee. *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1547-58.
4. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20;147(10):677-84.
5. Floreani A, Baldo V, Rizzotto ER, Carderi I, Baldovin T, Minola E. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Jul;42(6):734-7.
6. 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*. 2011 Jul 28. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06871
7. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Morishima C, Lindsay KL, Lok AS; HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):833-44.
8. Scottish Medicines Consortium. Advice Boceprevir (Victrelis®) naive patients:
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/723_11_boceprevir_Victrelis/boceprevir_Victrelis_Naive .
Published 2011.
9. Scottish Medicines Consortium. Advice Boceprevir (Victrelis®) experienced patients:
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/722_11_boceprevir_Victrelis/boceprevir_Victrelis_Experience
d. Published 2011.

10. National Institute for Health and Clinical Excellence. 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.