



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Telaprevir

Vom 29. März 2012

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1	Rechtsgrundlage	3
2	Eckpunkte der Entscheidung	3
3	Verfahrensablauf	4
4	Beschluss	7
5	Anhang	20
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren	28
1	Bewertungsgrundlagen.....	28
2	Bewertungsentscheidung.....	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	40
5	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	41
5.2	Stellungnahme des Berufsverbandes der niedergelassenen Gastroenterologen Deutschlands e. V. (bng)	122
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).....	134
5.4	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	143
5.5	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH	153
5.6	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	159
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	170

5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG	176
5.8	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)....	203
5.9	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (bpi)....	217
5.10	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ)	226
5.11	Stellungnahme der Abbott GmbH & Co. KG	238
5.12	Stellungnahme der Deutschen Leberstiftung	243
5.13	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	254
D.	Anlagen	273
1	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	273
2	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	293

A. Tragende Gründe und Beschluss

1 Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das IQWiG mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Telaprevir wurde am 15. Oktober 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA am 17. Oktober 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodi-

schen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.

Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich therapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.

Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapienaiven Patienten betrachtet.

Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapienaiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich.

Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar.

Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppe der Patienten mit Ko-Infektion und mit Zirrhose enthalten ist.

Für diese Patientengruppen liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor, es können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.

Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Telaprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapienaive Patienten liegt ein jeweils signifikant häufigeres Auftreten der unerwünschten Ereignisse Anämie und Hautausschlag unter der Behandlung mit Telaprevir vor.

In der Gesamtschau dieser Sachverhalte kommt der G-BA zu der Bewertung, dass sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion ein Zusatznutzen von Telaprevir vorliegt, das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

3 Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH hat mit Schreiben vom 13. Mai 2011, eingegangen am 19. Mai 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV, unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eingereicht. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juni 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch mit dem pharmazeutischen Unternehmer fand am 6. Juli 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. September 2011 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerFO des G-BA eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 17. Oktober 2011 eingereicht. Der Wirkstoff Telaprevir wurde am 15. Oktober 2011 erstmalig in Verkehr gebracht.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kap. §

18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 17. Oktober 2011 wurde dem IQWiG das Dossier zu Telaprevir zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2012 übermittelt, am 16. Januar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Februar 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung der AG § 35a am 13. März 2012 sowie in der Sitzung des Unterausschusses am 19. März 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	1. Juni 2011 15. Juni 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die weiteren Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2011	Beratung und Konsentierung der Beantwortung der Fragen aus der Beratungsanforderung, Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	3. November 2011	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	14. Februar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. März 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	19. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	29. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4 Beschluss

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 - Telaprevir**

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz-Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Telaprevir wie folgt ergänzt:**

Telaprevir

Beschluss vom: 29. März 2012

In Kraft getreten am: 29. März 2012

BAnz AT 10.05.2012 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Incivo® ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert:

- die nicht vorbehandelt sind;
- die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert)

allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder).

1. <u>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u>

- a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse für therapienaive Patienten nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI] TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, Absolute Risikoreduktion ARR ²	p-Wert
SVR ³	RR 1,71 ³	75 % vs. 44 % ARR 31 %	
EQ-5D ³	MD ⁴ 0,03 [0,00; 0,06]	0,9 vs. 0,87 ⁴	p = 0,059
Gesamtmortalität	Entfällt	< 1 % vs. < 1 %	Entfällt
Anämie ³	RR 1,65 [1,33; 2,06]	41 % vs. 25 %, ARR -16 %	p < 0,001
Hautausschläge (Rash) ³	RR 1,28 [1,12; 1,46]	61 % vs. 48 %, ARR -13 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 1,06 [0,94; 1,20]	52 % vs. 51 %	p = 0,342
Infektion	RR 0,79 [0,66; 0,94]	31 % vs. 39 %, ARR 8 %	p = 0,010
UE	Entfällt	99 % vs. 98 %	Entfällt
SUE	RR 1,34 [0,86; 2,08]	10 % vs. 7 %	p = 0,195
Abbruch wegen UE	RR 1,38 [0,85; 2,23]	10 % vs. 7 %	p = 0,214

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, für therapienaive Patienten ohne Zirrhose

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negatives Vorzeichen: Erhöhtes Risiko für ungünstiges outcome

³ Daten der ADVANCE-Studie

⁴ Mittelwertdifferenz; Höherer Wert entspricht höherer Lebensqualitätsbewertung

- b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse für therapieerfahrene Patienten nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95 %-KI] TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, Absolute Risikoreduktion ARR ²	p - Wert
SVR	RR 3,86 [2,61; 5,71]	64 % vs. 17 %, ARR 47 %	p < 0,001
EQ-5D	Keine verwertbaren Daten verfügbar		
Gesamtmortalität	Entfällt	0 % vs. < 1 %	Entfällt
Anämie	RR 1,96 [1,31; 2,95]	34 % vs. 17 %, ARR -17 %	p < 0,001
Hautausschläge (Rash)	RR 1,78 [1,36; 2,34]	57 % vs. 32 %, ARR -25 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 0,89 [0,72; 1,10]	46 % vs. 52 %	p = 0,321
Infektion	RR 1,05 [0,79; 1,38]	37 % vs. 36 %	p = 0,828
UE	RR 1,02 [0,98; 1,07]	98 % vs. 96 %	p = 0,214
SUE	RR 2,34 [1,06; 5,15]	12 % vs. 5 %, ARR -7 %	p = 0,027
Abbruch wegen UE	RR 2,11 [0,72; 6,14]	6 % vs. 3 %	p = 0,171

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, für therapieerfahrene Patienten

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negatives Vorzeichen: Erhöhtes Risiko für ungünstiges outcome

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

- a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (chCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 12.000

(diagnostizierte therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion)

- b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (chCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 34.000

(diagnostizierte therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion)

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen

4. Therapiekosten

- a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Populati- on bzw. Pati- ent- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Be- handlungen pro Patient pro Jahr	Behand- lungsdauer je Behand- lung (Tage)	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr
Therapie- naive ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie anspre- chen ¹	Telaprevir + Ribavirin + Peginterfer- on	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behand- lungszyklus von 24 Wo- chen	84	84
		12 Wochen Telap- revir + Ribavirin + Peginterferon an- schließend 12 Wo- chen Ribavirin + Peginterferon		168	168
Therapie- naive (Niedrige Aus- gangsvi- ruslast ^{2,3})	Ribavirin plus Peginterfer- on	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behand- lungszyklus von 24 Wo- chen	168	168
		24 Wochen Ribavirin + Peginter- feron		24	24

¹ HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

² Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800.000 I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben

³ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer erhöhten Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen

Behandlungsdauer: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapienaive Patienten mit Zirrhose

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapienaive ohne Zirrhose, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ² , Therapienaive mit Zirrhose	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	84	84
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon anschließend 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon		336 48	336 48
Therapienaive die nicht frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen, Therapienaive mit hoher Ausgangsviruslast ³ , Therapienaive mit Zirrhose	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

¹ Abbruchregeln nach Fachinformation Incivo® nicht abgebildet

² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

³ Patienten vom Genotyp 1 mit hoher Ausgangsviruslast (> 800.000 I.E./ml)

Verbrauch:

Verbrauch: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹	Jahres-durchschnitts-verbrauch
Therapienaive Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ²	Telaprevir	2.250 mg (3 x 2 x 375 mg)	168 Stück	504 Stück
	Ribavirin	1.000 mg (2 x 200)	168 Stück	840 Stück
	Peginterferon	mg + 3 x 200 mg) 180 µg	12 FS (je 180 µg)	24 FS
Therapienaive Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen (Niedrige Ausgangsviruslast ³)	Ribavirin	1.000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	840 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	24 FS

¹ Tabletten bzw. Fertigspritzen FS

² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

³ Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800.000 I.E./ml)

Verbrauch: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapienaive Patienten mit Zirrhose; therapienaive Patienten mit hoher Ausgangsviruslast

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹	Jahres-durchschnitts-verbrauch
Therapienaive Patienten, die nicht frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen, Therapienaive mit Zirrhose	Telaprevir	2.250 mg (3 x 2 x 375 mg)	168 Stück	504 Stück
	Ribavirin	1.000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	1.680 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	48 FS
Therapienaive (Hohe Ausgangsviruslast ³)	Ribavirin	1.000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	1.680 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	48 FS

¹ Tabletten bzw. Fertigspritzen FS

² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

³ Patienten vom Genotyp 1 mit hoher Ausgangsviruslast (> 800.000 I.E./ml)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Arzneimittel-Kosten: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Abschläge
Therapienaive Patienten mit/ohne Zirrhose	Telaprevir (Incivo [®] 375 mg (168 Stück))	12.216,60 €	10.627,24 € [2,05 € ¹ ; 1.587,31 € ²]
	Ribavirin (Copegus [®] 200 mg (168 Stück))	1.003,72 €	821,50 € [2,05 € ¹ ; 180,17 € ²]
	Peginterferon-Alpha-2a (Pegasys [®] 180 µg (12 FS))	3.361,81 €	2.820,48 € [2,05 € ¹ ; 539,28 € ²]

¹Rabatt nach § 130 SGB V

²Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten

Jahrestherapiekosten: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapienaive ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹	Telaprevir Ribavirin Peginterferon	41.630,18 €
Therapienaive Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig ¹ auf eine Therapie ansprechen (Niedrige Ausgangsviruslast ²)	Ribavirin Peginterferon	9.748,46 €

¹ HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

² Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800.000 I.E./ml)

Jahrestherapiekosten: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapienaive Patienten mit Zirrhose

Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, therapienaive Patienten mit Zirrhose	Telaprevir Ribavirin Peginterferon	51.378,64 €
Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, therapienaive Patienten mit Zirrhose, therapienaive Patienten mit hoher Ausgangsviruslast ¹	Ribavirin Peginterferon	19.496,92 €

¹ Patienten vom Genotyp 1 mit hoher Ausgangsviruslast (> 800.000 I.E./ml)

- b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer: therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Relaps-Patienten ¹ ohne Zirrhose, die frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	84	84
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon anschließend 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon		168	168
Relaps-Patienten ohne frühzeitiges Therapieansprechen, Non-Responder, therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	84	84
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon anschließend 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon		336	336

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion	Ribavirin + Peginterferon ³	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion	Ribavirin + Peginterferon ⁴	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 72 Wochen	504 72	504 72
		72 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

¹ Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben

² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

³ Kombination Rebetol® und PegIntron®: lt. Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer

⁴ Kombination Copegus® und Pegasys®: lt. Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer

Verbrauch:

Verbrauch: therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹	Jahres-durchschnitts-verbrauch
Relaps-Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen	Telaprevir	2.250 mg (3 x 2 x 375 mg)	168 Stück	504 Stück
	Ribavirin	1.000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	840 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	24 FS
Relaps-Patienten ohne frühzeitiges ² Therapieansprechen, Non-Responder, therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose	Telaprevir	2.250 mg (3 x 2 x 375 mg)	168 Stück	504 Stück
	Ribavirin	1.000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	1.680 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	48 FS
Therapieerfahrene Patienten	Ribavirin	1.000 mg (2 x 200 mg +	168 Stück	1.680 Stück
	Peginterferon ³	3 x 200 mg) 100 µg	12 FS (je 100 µg)	48 FS
Therapieerfahrene Patienten	Ribavirin	1.000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	2.520 Stück
	Peginterferon ⁴	180 µg	12 FS (je 180 µg)	72 Fs (in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)

¹ Tabletten bzw. Fertigspritzen FS

² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

³ Kombination Rebetol® und PegIntron®: lt. Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer

⁴ Kombination Copegus® und Pegasys®: lt. Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Arzneimittel-Kosten: therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Popu- lation	Bezeichnung der The- rapie	Kosten (Apothekenab- gabepreis)	Kosten nach Abzug gesetz- lich vorgeschriebener Ab- schläge
Therapie- erfahrene	Telaprevir (Incivo [®] 375 mg (168 Stück))	12.216,60 €	10.627,24 € [2,05 € ¹ ; 1.587,31 € ²]
	Ribavirin (Copegus [®] 200 mg (168 Stück))	1.003,72 €	821,50 € [2,05 € ¹ ; 180,17 € ²]
	Peginterferon-Alpha- 2a (Pegasys [®] 180 µg (12 FS))	3.361,81 €	2.820,48 € [2,05 € ¹ ; 539,28 € ²]
	Ribavirin (Rebetol [®] 200 mg (168 Stück))	1.035,68 €	903,89 € [2,05 € ¹ ; 129,74 € ²]
	Peginterferon-Alpha- 2b (PegIntron [®] 100 µg (12 FS))	3.311,56 €	2.809,22 € [2,05 € ¹ ; 500,29 € ²]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten

Jahrestherapiekosten: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Relaps-Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig ¹ auf eine Therapie ansprechen	Telaprevir Ribavirin Peginterferon	41.630,18 € (Behandlungsdauer 24 Wochen)
Relaps-Patienten ohne frühzeitiges Therapieansprechen, Non-Responder, therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose	Telaprevir Ribavirin Peginterferon	51.378,64 € (Behandlungsdauer 48 Wochen)
Therapieerfahrene Patienten	Ribavirin Peginterferon ²	20.275,78 € (Behandlungsdauer 48 Wochen)
Therapieerfahrene Patienten	Ribavirin Peginterferon ³	29.245,38 € (Behandlungsdauer 72 Wochen)

¹ HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

² Kombination Rebetol® und PegIntron®: lt. Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer

³ Kombination Copegus® und Pegasys®: lt. Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 29. März 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5 Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Telaprevir**

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Telaprevir wie folgt ergänzt:

Telaprevir

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Incivo® ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert:

- die nicht vorbehandelt sind;
- die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse für therapie-naive Patienten nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95 %-KI] TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, Absolute Risikoreduktion ARR ²	p-Wert
SVR ³	RR 1,71 ³	75 % vs. 44 % ARR 31 %	
EQ-5D ³	MD ⁴ 0,03 [0,00; 0,06]	0,9 vs. 0,87 ⁴	p = 0,059
Gesamtmortalität	Entfällt	< 1 % vs. < 1 %	Entfällt
Anämie ³	RR 1,65 [1,33; 2,06]	41 % vs. 25 %, ARR -16 %	p < 0,001
Hautausschläge (Rash) ³	RR 1,28 [1,12; 1,46]	61 % vs. 48 %, ARR -13 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 1,06 [0,94; 1,20]	52 % vs. 51 %	p = 0,342
Infektion	RR 0,79 [0,66; 0,94]	31 % vs. 39 %, ARR 8 %	p = 0,010
UE	Entfällt	99 % vs. 98 %	Entfällt
SUE	RR 1,34 [0,86; 2,08]	10 % vs. 7 %	p = 0,195
Abbruch wegen UE	RR 1,38 [0,85; 2,23]	10 % vs. 7 %	p = 0,214

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, für therapie-naive Patienten ohne Zirrhose
² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negatives Vorzeichen: Erhöhtes Risiko für ungünstiges outcome
³ Daten der ADVANCE-Studie
⁴ Mittelwertdifferenz; Höherer Wert entspricht höherer Lebensqualitätsbewertung

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Internetseite.



b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse für therapieerfahrene Patienten nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95 %-KI] TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, Absolute Risikoreduktion ARR ²	p-Wert
SVR	RR 3,86 [2,61; 5,71]	64 % vs. 17 %, ARR 47 %	p < 0,001
EQ-5D	Keine verwertbaren Daten verfügbar		
Gesamtmortalität	Entfällt	0 % vs. < 1 %	Entfällt
Anämie	RR 1,96 [1,31; 2,95]	34 % vs. 17 %, ARR -17 %	p < 0,001
Hautausschläge (Rash)	RR 1,78 [1,36; 2,34]	57 % vs. 32 %, ARR -25 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 0,89 [0,72; 1,10]	46 % vs. 52 %	p = 0,321
Infektion	RR 1,05 [0,79; 1,38]	37 % vs. 36 %	p = 0,828
UE	RR 1,02 [0,98; 1,07]	98 % vs. 96 %	p = 0,214
SUE	RR 2,34 [1,06; 5,15]	12 % vs. 5 %, ARR -7 %	p = 0,027
Abbruch wegen UE	RR 2,11 [0,72; 6,14]	6 % vs. 3 %	p = 0,171

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, für therapieerfahrene Patienten

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negatives Vorzeichen: Erhöhtes Risiko für ungünstiges outcome

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 12 000

(diagnostizierte therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion)

b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 34 000

(diagnostizierte therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion)

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapienaive ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	84	84
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon anschließend 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon		168	168
				24	24



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapie-naive (Niedrige Ausgangsviruslast ^{2,3})	Ribavirin plus Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

¹ HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar² Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) ($\leq 800\,000$ I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben³ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann jedoch mit einer erhöhten Rückfallquote verbunden sein als eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen

Behandlungsdauer: therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapie-naive Patienten mit Zirrhose

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapie-naive ohne Zirrhose, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ² , Therapie-naive mit Zirrhose	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	84 336 48	84 336 48
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon anschließend 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapie-naive die nicht frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen, Therapie-naive mit hoher Ausgangsviruslast ³ , Therapie-naive mit Zirrhose	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

¹ Abbruchregeln nach Fachinformation Indivo[®] nicht abgebildet² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar³ Patienten vom Genotyp 1 mit hoher Ausgangsviruslast ($> 800\,000$ I.E./ml)

Verbrauch:

Verbrauch: therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ²	Telaprevir	2 250 mg (3 x 2 x 375 mg)	168 Stück	504 Stück
	Ribavirin	1 000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	840 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	24 FS
Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen (Niedrige Ausgangsviruslast ³)	Ribavirin	1 000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	840 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	24 FS

¹ Tabletten bzw. Fertigspritzen FS² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar³ Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) ($\leq 800\,000$ I.E./ml)



Verbrauch: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapienaive Patienten mit Zirrhose; therapienaive Patienten mit hoher Ausgangsviruslast

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch
Therapienaive Patienten, die nicht frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen, Therapienaive mit Zirrhose	Telaprevir	2 250 mg (3 x 2 x 375 mg)	168 Stück	504 Stück
	Ribavirin	1 000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	1 680 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	48 FS
Therapienaive (Hohe Ausgangsviruslast ³)	Ribavirin	1 000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	1 680 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	48 FS

¹ Tabletten bzw. Fertigspritzen FS

² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

³ Patienten vom Genotyp 1 mit hoher Ausgangsviruslast (> 800 000 I.E./ml)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Arzneimittel-Kosten: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Abschläge
Therapienaive Patienten mit/ohne Zirrhose	Telaprevir (Incivo [®] 375 mg (168 Stück))	12 216,60 €	10 627,24 € [2,05 € ¹ ; 1 587,31 € ²]
	Ribavirin (Copegus [®] 200 mg (168 Stück))	1 003,72 €	821,50 € [2,05 € ¹ ; 180,17 € ²]
	Peginterferon-Alpha-2a (Pegasys [®] 180 µg (12 FS))	3 361,81 €	2 820,48 € [2,05 € ¹ ; 539,28 € ²]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten

Jahrestherapiekosten: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapienaive ohne Zirrhose, die frühzeitig ¹ auf eine Therapie ansprechen ¹	Telaprevir Ribavirin Peginterferon	41 630,18 €
Therapienaive Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig ¹ auf eine Therapie ansprechen (Niedrige Ausgangsviruslast ²)	Ribavirin Peginterferon	9 748,46 €

¹ HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

² Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800 000 I.E./ml)



Jahrestherapiekosten: therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapie-naive Patienten mit Zirrhose

Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, therapie-naive Patienten mit Zirrhose	Telaprevir Ribavirin Peginterferon	51 378,64 €
Therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, therapie-naive Patienten mit Zirrhose, therapie-naive Patienten mit hoher Ausgangsviruslast ¹	Ribavirin Peginterferon	19 496,92 €

¹ Patienten vom Genotyp 1 mit hoher Ausgangsviruslast (> 800.000 I.E./ml)

b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Behandlungsdauer:

Behandlungsdauer: therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Relaps-Patienten ¹ ohne Zirrhose, die frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	84	84
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon anschließend 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon		168	168
Relaps-Patienten ohne frühzeitiges Therapieansprechen, Non-Responder, therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	84	84
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon anschließend 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon		336	336
Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion	Ribavirin + Peginterferon ³	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon		48	48
Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion	Ribavirin + Peginterferon ⁴	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 72 Wochen	504	504
		72 Wochen Ribavirin + Peginterferon		72	72

¹ Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben

² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

³ Kombination Rebetol[®] und PegIntron[®]: lt. Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer

⁴ Kombination Copegus[®] und Pegasys[®]: lt. Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer

**Verbrauch:**

Verbrauch: therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch
Relaps-Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig ² auf eine Therapie ansprechen	Telaprevir	2 250 mg (3 x 2 x 375 mg)	168 Stück	504 Stück
	Ribavirin	1 000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	840 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	24 FS
Relaps-Patienten ohne frühzeitiges ² Therapieansprechen, Non-Responder, therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose	Telaprevir	2 250 mg (3 x 2 x 375 mg)	168 Stück	504 Stück
	Ribavirin	1 000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	1 680 Stück
	Peginterferon	180 µg	12 FS (je 180 µg)	48 FS
Therapieerfahrene Patienten	Ribavirin	1 000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	1 680 Stück
	Peginterferon ³	100 µg	12 FS (je 100 µg)	48 FS
Therapieerfahrene Patienten	Ribavirin	1 000 mg (2 x 200 mg + 3 x 200 mg)	168 Stück	2 520 Stück
	Peginterferon ⁴	180 µg	12 FS (je 180 µg)	72 FS (in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)

¹ Tabletten bzw. Fertigspritzen FS² HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24; nicht nachweisbar³ Kombination Rebetol[®] und PegIntron[®]; lt. Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer⁴ Kombination Copegus[®] und Pegasys[®]; lt. Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer**Kosten:**

Kosten der Arzneimittel:

Arzneimittel-Kosten: therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Population	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Abschläge
Therapieerfahrene	Telaprevir (Incivo [®] 375 mg (168 Stück))	12 216,60 €	10 627,24 € [2,05 € ¹ ; 1 587,31 € ²]
	Ribavirin (Copegus [®] 200 mg (168 Stück))	1 003,72 €	821,50 € [2,05 € ¹ ; 180,17 € ²]
	Peginterferon-Alpha-2a (Pegasys [®] 180 µg (12 FS))	3 361,81 €	2 820,48 € [2,05 € ¹ ; 539,28 € ²]
	Ribavirin (Rebetol [®] 200 mg (168 Stück))	1 035,68 €	903,89 € [2,05 € ¹ ; 129,74 € ²]
	Peginterferon-Alpha-2b (PegIntron [®] 100 µg (12 FS))	3 311,56 €	2 809,22 € [2,05 € ¹ ; 500,29 € ²]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine



Jahrestherapiekosten

Jahrestherapiekosten: therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (CHCV) Infektion, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen

Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Relaps-Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig ¹ auf eine Therapie ansprechen	Telaprevir Ribavirin Peginterferon	41 630,18 € (Behandlungsdauer 24 Wochen)
Relaps-Patienten ohne frühzeitiges Therapieansprechen, Non-Responder, therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose	Telaprevir Ribavirin Peginterferon	51 378,64 € (Behandlungsdauer 48 Wochen)
Therapieerfahrene Patienten	Ribavirin Peginterferon ²	20 275,78 € (Behandlungsdauer 48 Wochen)
Therapieerfahrene Patienten	Ribavirin Peginterferon ³	29 245,38 € (Behandlungsdauer 72 Wochen)

¹ HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar

² Kombination Ribetol[®] und Peg Intron[®]: lt. Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer

³ Kombination Copegus[®] und Pegasec[®]: lt. Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 29. März 2012 in Kraft.

Die Tragenen Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1 Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Oktober 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Telaprevir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2 Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Telaprevir (Incivo®) gemäß Fachinformation:

Incivo® ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert:

- die nicht vorbehandelt sind;
- die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert)

allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder).

Weitere für die Behandlung des Anwendungsgebietes zugelassene Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Peginterferon alfa 2a, Peginterferon alfa 2b, Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2b, Ribavirin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

„Die in der Anlage XII zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

zweckmäßige Vergleichstherapie ist Peginterferon plus Ribavirin

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- (2) Peginterferon alfa 2a sowie Peginterferon alfa 2b sind indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion.

Die Kombination von Peginterferon alfa 2a bzw. Peginterferon alfa 2b mit Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei vorbehandelten Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie (Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine Interferon-Monotherapie angesprochen haben bzw. ein Therapieversagen vorliegt.

Ribavirin ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C und darf nur als Teil einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a bzw. Peginterferon alfa-2b oder mit Interferon alfa-2a bzw. Interferon alfa-2b angewendet werden. Ribavirin darf nicht als Monotherapie angewendet werden.

- (3) Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

- (4) Durch den G-BA wurde bisher für mögliche Vergleichstherapien kein patientenrelevanter Nutzen festgestellt.
- (5) Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha ist auf Basis der Ausführungen unter den Punkten 1-3 und nach Durchführung einer Literaturrecherche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.
- (6) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) In Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse für therapienaive Patienten nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI] TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, Absolute Risikoreduktion ARR ²	p-Wert
SVR ³	RR 1,71 ³	75% vs. 44% ARR 31%	
EQ-5D ³	MD ⁴ 0,03 [0,00; 0,06].	0,9 vs. 0,87 ⁴	P=0,059
Gesamtmortalität	Entfällt	< 1 % vs. < 1 %	Entfällt
Anämie ³	RR 1,65 [1,33; 2,06]	41 % vs. 25 %, ARR - 16%	p < 0,001
Hautausschläge (Rash) ³	RR 1,28 [1,12; 1,46]	61% vs 48%, ARR -13%	P < 0,001
Psychiatrische Er- eignisse	RR 1,06 [0,94; 1,20]	52 % vs 51 %	p = 0,342
Infektion	RR 0,79 [0,66; 0,94]	31 % vs. 39 %, ARR 8%	p = 0,010
UE	Entfällt	99 % vs. 98 %	Entfällt
SUE	RR 1,34 [0,86; 2,08]	10 % vs. 7 %	p = 0,195
Abbruch wegen UE	RR 1,38 [0,85; 2,23]	10 % vs. 7 %	p = 0,214

¹: Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, für Therapienaive Patienten ohne Zirrhose.

²: Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negatives Vorzeichen: Erhöhtes Risiko für ungünstiges outcome

³: Daten der ADVANCE-Studie

⁴: Mittelwertdifferenz. Höherer Wert entspricht höherer Lebensqualitätsbewertung

b) In Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse für therapieerfahrene Patienten nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI] TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil TVR+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV, Absolute Risikoreduktion ARR ²	p-Wert
SVR	RR 3,86 [2,61; 5,71]	64 % vs. 17%, ARR 47%	P<0,001
EQ-5D	Keine verwertbaren Daten verfügbar		
Gesamtmortalität	Entfällt	0 % vs. <1 %	Entfällt
Anämie	RR 1,96 [1,31; 2,95]	34 % vs. 17 %, ARR - 17%	p < 0,001
Hautausschläge (Rash)	RR 1,78 [1,36; 2,34]	57% vs 32%, ARR -25%	P < 0,001
Psychiatrische Er- eignisse	RR 0,89 [0,72; 1,10]	46 % vs 52 %	p = 0,321
Infektion	RR 1,05 [0,79; 01,38]	37 % vs. 36 %	p = 0,828
UE	RR 1,02 [0,98; 1,07]	98 % vs. 96 %	p=0,214
SUE	RR 2,34 [1,06; 5,15]	12 % vs. 5 %, ARR -7%	p = 0,027
Abbruch wegen UE	RR 2,11 [0,72; 6,14]	6 % vs. 3 %	P = 0,171

¹Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, für Therapieerfahrene Patienten.

²Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negatives Vorzeichen: Erhöhtes Risiko für ungünstiges outcome

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.

Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich therapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.

Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapienaiven Patienten betrachtet.

Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapienaiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich.

Das dauerhafte virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar.

Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppe der Patienten mit Ko-Infektion und mit Zirrhose enthalten ist.

Für diese Patientengruppen liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor, es können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.

Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Telaprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapie-naive Patienten liegt ein jeweils signifikant häufigeres Auftreten der unerwünschten Ereignisse Anämie und Hautausschlag unter der Behandlung mit Telaprevir vor.

In der Gesamtschau dieser Sachverhalte kommt der G-BA zu der Bewertung, dass sowohl für therapie-naive als auch für therapieerfahrene Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion ein Zusatznutzen von Telaprevir vorliegt, das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

- a) In Kombination mit Peglnterferon + Ribavirin gegenüber Peglnterferon + Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 12.000

(diagnostizierte therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion)

- b) In Kombination mit Peglnterferon + Ribavirin gegenüber Peglnterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 34.000

(diagnostizierte therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion)

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen

2.2.4 Therapiekosten

Bei der Kostenberechnung handelt es sich um eine deskriptive rechnerische Gegenüberstellung der laut den Fachinformationen möglichen Therapieschemata in den einzelnen Patientengruppen. Abbruchregeln für die Therapien wurden nicht abgebildet.

Dem G-BA sind keine belastbaren Daten bezüglich der Anwendung in der Praxis eines 24-/ bzw. 28-Wochentherapieschemas im Vergleich zur Anwendung eines 48 Wochentherapieschemas in der Gruppe der therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C bekannt. Eine nach diesem Kriterium gewichtete Kostenberechnung wurde deshalb nicht vorgenommen.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Telaprevir - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 2

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Telaprevir

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Telaprevir
- **Handelsname:** Incivo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hepatitis C
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.02.2012
- **Beschlussfassung:** Ende März 2012

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-10-15-D-022)

- [Modul 1 \(149,6 kB\)](#)
- [Modul 2 \(157,5 kB\)](#)
- [Modul 3 \(954,3 kB\)](#)
- [Modul 4 \(5,2 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(868,8 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.02.2012
- **Mündliche Anhörung:** 21.02.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/21/>

16.01.2012

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Telaprevir - 2011-10-15-D-022*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(49,5 kB\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.02.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Telaprevir - 2011-10-15-D-022*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.02.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende März 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Fußzeile

Stand: 16.01.12 [letzte Änderungen \(als RSS-Feed\)](#)

2 Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 21.02.2012 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Telaprevir

Stand: 14.02.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
 - insbes. Vergleichbarkeit der Verfahren
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - insbes. Ein- und Ausschluss von Studien
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
 - insbes. Bewertung des SVR,
Unerwünschte Ereignisse, insbesondere Anämie,
Betrachtung des Zusatznutzens in den vom IQWiG definierten
Patientengruppen
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen
Vergleichstherapie

3 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen Deutschlands e. V. (bng)	31.01.2012
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	01.02.2012
Novartis Pharma GmbH	02.02.2012
MSD SHARP & DOHME GMBH	02.02.2012
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	03.02.2012
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	03.02.2012
Roche Pharma AG	06.02.2012
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.02.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (bpi)	06.02.2012
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ)	06.02.2012
Abbott GmbH & Co. KG	06.02.2012
Deutsche Leberstiftung	06.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	06.02.2012
Janssen-Cilag GmbH	06.02.2012

4 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Janssen-Cilag GmbH	Frau Dr. Rudolph Herr Dr. Stark Frau Dr. Decker-Burgard Herr Dr. Fleischmann	13.02.2012
Roche Pharma AG	Herr Dr. Alshuth Herr Dr. Link	08.02.2012
MSD SHARP & DOHME GmbH	Herr Dr. Krobot Frau Dr. Wendel-Busch	02.02.2012
Novartis Pharma GmbH	Frau Dr. Malter Herr Dr. Zimmermann	02.02.2012
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Herr Dr. Voss Dr. Dr. Weigmann	13.02.2012
Abbott GmbH & Co. KG	Frau Professor Wittig Herr Dr. Bergemann	06.02.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (bpi)	Herr Dr. Frick Frau Lietz	14.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Herr Dr. Throm Herr Dr. Dintsios	07.02.2012
Deutsche Leberstiftung	Herr Professor Manns	06.02.2012
Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen Deutschlands e. V. (bng)	Herr Dr. Mauss	06.02.2012

5 Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir / Incivo®
Stellungnahme von	Janssen Cilag, Johnson & Johnson-Platz 1, 41470 Neuss (Ansprechpartner: Dr. Jochen Fleischmann)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Janssen Cilag	<p>Gleichbehandlung Boceprevir- / Telaprevir-Bewertung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss und in dessen Auftrag das IQWiG haben sich derzeit fast gleichzeitig mit der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von zwei Proteaseinhibitoren mit Anwendungsbereich in der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 auseinanderzusetzen; es handelt sich um die Wirkstoffe Telaprevir (IQWiG-Bericht Nr. 115; IQWiG 2012) und Boceprevir (IQWiG-Bericht Nr. 107; IQWiG 2011b)). Es liegt daher nahe, in der Bewertung wie in der endgültigen Beschlussfassung zum Zusatznutzen beider Wirkstoffe Gleichbehandlung einzufordern.</p> <p>Aus Sicht von Janssen Cilag ist die Gleichbehandlung dieser beiden Wirkstoffe, mit Blick auf die vorliegenden IQWiG-Bewertungen, nicht gewährleistet. Das gilt in mehrerlei Hinsicht:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Berücksichtigung/Nicht-Berücksichtigung von Studien für die Nutzenbewertung 2. Umgang mit Subgruppen auf Basis festgestellter Effektmodifikation 3. Umgang mit der Population der HIV/HCV- bzw. HBV/HCV-konifzierten Patienten. <p>Die Ungleichbehandlungen in den aufgezählten Bereichen führen zu einer Unterbewertung des Zusatznutzens von Telaprevir. Da der über die Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir jeweils zu fassende Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Grundlage für die Verhandlungen der Erstattungsbeträge für beide Wirkstoffe sind, würden die genannten Ungleichbehandlungen sich unmittelbar auf die Verhandlungsposition der Hersteller im weiteren Verfahren (Erstattungspreisverhandlung) auswirken. Wir fordern daher den Gemeinsamen Bundesausschuss auf, in seinen anstehenden Beschlussfassungen die Grundlage für eine Gleichbehandlung der beiden Wirkstoffe im weiteren Verfahren zu schaffen.</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznut-</p>

1. Unzulässige Nichtberücksichtigung von Studien

In seiner Nutzenbewertung vom 12. Januar 2012 zu Telaprevir stellt sich das IQWiG u.a. auf den Standpunkt, dass für die Indikation vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose ein Zusatznutzen von Telaprevir (in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) nicht belegt sei (IQWiG 2012, S. 10). Dies wird vom IQWiG damit begründet, dass die von Janssen-Cilag vorgelegte REALIZE-Studie nicht zur Beantwortung dieser Frage geeignet sei: Die Daten dieser Studie stammten aus einem Therapieschema, welches **von der zugelassenen Indikation abweiche** (IQWiG 2012, S. 8f.).

Hintergrund dieser Aussage ist, dass nach dem zugelassenen Anwendungsschema von Incivo® Relaps-Patienten ohne Zirrhose in einem response-gesteuerten Therapieschema therapiert werden sollen. Die Patienten sind zunächst zwölf Wochen mit Telaprevir (in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) zu behandeln. Über die weitere Behandlungsdauer entscheidet dann das Erreichen des Parameters eRVR (extended rapid virologic response, d.h. Virusfreiheit in Woche vier und Woche zwölf der Behandlung). Patienten mit erreichtem eRVR müssen nach der anfänglichen zwölfwöchigen Behandlung mit Telaprevir-basiertem Regime weitere zwölf Wochen mit Peginterferon und Ribavirin behandelt werden. Patienten ohne eRVR werden demgegenüber nach der anfänglichen zwölfwöchigen Therapiephase weitere 36 Wochen mit Peginterferon und Ribavirin behandelt. In der REALIZE-Studie wurde das genannte Patientenkollektiv demgegenüber nicht mit einem response-gesteuerten Therapieschema, sondern mit einem festen Therapieschema behandelt: Zunächst erhielten die Patienten zwölf Wochen Telaprevir (in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin), anschließend weitere 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin allein. Ähnliches gilt für die PROVE 3-Studie; alle Relaps-Patienten wurden in dieser Studie zunächst mit 12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie und anschließend mit weiteren 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt (Gesamtbehandlungsdauer 24 Wochen)

Aus Sicht des IQWiG sind die genannten Studien aufgrund der Abweichung zum zugelassenen Therapieschema nicht für einen Nachweis des Zusatznutzens in der Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose geeignet. Nach Auffassung des IQWiG ist Grund hierfür der *"zu geringe Anteil von Patienten, der zulassungskonform behandelt wurde"* (IQWiG 2012, S. 71). In der PROVE 3-Studie seien maximal 67 % der Patienten, in der REALIZE-Studie maximal 35 % der Patienten zulassungskonform behandelt worden. Dies ist für das IQWiG offenbar Grund genug, um diese Studien bei der Bewertung des Zusatznutzens von Relaps-Patienten ohne Zirrhose auszuschließen.

Die Nichtberücksichtigung der genannten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis eines **rein formalen Kriteriums** – Anteil der zulassungskonform behandelten Patienten – **stößt in mehrfacher Hinsicht auf Bedenken:**

zens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.

Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, therapie-naive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich therapie-naive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapie-naiven Patienten und

	<p>1.1 Abweichung von der Methodik des IQWiG</p> <p>Vor dem Hintergrund des Grundsatzes der Gleichbehandlung (Art. 3 Abs. 1 GG) sowie der Selbstbindung der Verwaltung ist der G-BA gehalten, bei der Nutzenbewertung verschiedener Präparate einheitliche und transparente Standards und Methoden anzulegen, die es den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen erlauben, die jeweils vorgenommene Bewertung nachzuvollziehen und zu überprüfen. Die vom IQWiG konsentierten allgemeinen Methoden für die Nutzenbewertung (IQWiG 2011a) dienen eben diesem Zweck. Zugleich dienen sie dazu, die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin zu konkretisieren, die von Gesetzes wegen zu beachten sind (vgl. § 139a Abs. 4 Satz 1 SGB V, insbesondere § 5 Abs. 3 Satz 2 AM-NutzenV). Daraus folgt: Entspricht die Vorgehensweise des IQWiG nicht den Vorgaben seiner allgemeinen Methoden, ohne dass die Abweichung nachvollziehbar begründet worden wäre, ist grundsätzlich davon auszugehen, dass ein Verstoß gegen die genannten Rechtsgrundsätze vorliegt.</p> <p>Von einer solchen Konstellation ist hier auszugehen. Nach den allgemeinen Methoden des IQWiG ist stets eine genaue Prüfung im Einzelfall erforderlich, ob Studien, die vom zugelassenen Therapieschema abweichen, für die jeweilige Nutzenbewertung herangezogen werden können. Ein pauschales Abstellen auf rein formale Kriterien, wie etwa der Anteil derjenigen Patienten, die nicht zulassungskonform in der jeweiligen Studie behandelt wurden, ist danach nicht vorgesehen. Dies ergibt sich aus dem Abschnitt der allgemeinen Methoden, der sich ausdrücklich mit der Bewertung und Aussagekraft von Studien beschäftigt, die nicht oder nicht ausschließlich die zulassungskonforme Anwendung des jeweiligen Arzneimittels betreffen (IQWiG 2011a, S.45f).</p> <p>Darin wird deutlich gemacht, dass selbst für Studien, die per se nicht die zulassungskonforme Anwendung des Arzneimittels betreffen, gleichwohl eine Berücksichtigung für die Nutzenbewertung möglich sein kann:</p> <p><i>"Daher wird für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden."</i> (IQWiG 2011a, S. 46)</p> <p>Es ist daher jeweils im Einzelfall zu prüfen, ob die entsprechenden Studien anwendbar sind. Dies gilt nach den allgemeinen Methoden gerade für Studien, bei denen weniger als 80% der Population nach dem zulassungskonformen Therapieschema behandelt wurde (IQWiG 2011a, S. 115). Als anwendbar sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann anzusehen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevante Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung beeinflusst werden. Umge-</p>	<p>die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapie-naiven Patienten betrachtet.</p> <p>Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapie-naiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und er-</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>kehrt sind die Ergebnisse aus Studien als nicht anwendbar anzusehen, wenn kein Nachweis der Anwendbarkeit vorliegt und wenn plausible Gründe gegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen (IQWiG 2011a, S. 46). Die allgemeinen Methoden gehen also davon aus, dass selbst Studien, bei denen kein einziger Patient nach dem zugelassenen Therapieschema behandelt wurde, ggf. bei der Nutzenbewertung nach Prüfung im Einzelfall herangezogen werden können.</p> <p>Umso weniger ist nachvollziehbar, warum das IQWiG ohne jede weitere Begründung selbst bei einem Anteil von 67% zulassungskonform behandelter Patienten formal argumentiert, dass dies nicht für die Einbeziehung der Studie hinreichend sei. Dies steht kaum im Einklang mit dem vom IQWiG selbst konsentierten Methoden, dürfte gegen den Grundsatz der Selbstbindung der Verwaltung verstoßen und zugleich die durch das Methodenpapier wiedergegebenen internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin verkennen. Eine sachliche Prüfung, ob die Studien REALIZE und PROVE-3 für eine Nutzenbewertung von Telaprevir in der Population der Patienten mit Relaps ohne Zirrhose akzeptable Grundlagen darstellen, wird gesondert in dieser Stellungnahme (im Abschnitt zu „spezifischen Aspekten“ weiter unten) vorgenommen.</p> <p>1.2 Gleichbehandlung von Wirkstoffen einer Substanzklasse</p> <p>Indem das IQWiG unter Heranziehung eines offenbar rein formalen Kriteriums – nicht methodenkonform – die REALIZE- sowie die PROVE 3-Studie bei der Bewertung des Zusatznutzen von Telaprevir für Relaps-Patienten ohne Zirrhose unberücksichtigt lässt, kommt es zugleich zu einer Ungleichbehandlung mit dem ebenfalls bewerteten Wirkstoff Boceprevir. Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um einen der gleichen Substanzklasse angehörenden Proteaseinhibitor, der zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 zugelassen ist (ebenfalls in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin). Nach dem Grundsatz der Gleichbehandlung (Art. 3 Abs. 1 GG) sowie der daran anknüpfenden Selbstbindung der Verwaltung ist der G-BA rechtlich dazu gehalten, Arzneimittel einer Wirkstoffklasse nach einheitlichen Standards zu bewerten. Dies wird für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die AM-NutzenV ausdrücklich bestätigt (vgl. § 6 Abs. 3 Satz 1 AM-NutzenV). Es wäre daher nicht mit dem Grundsatz der gleichen Teilhabe am Wettbewerb (Art. 3 Abs. 1 GG i.V.m. Art. 12 Abs. 1 GG) vereinbar, wenn bei Telaprevir die genannten Studien – nicht methodenkonform – unberücksichtigt blieben, gleichzeitig allerdings bei dem der gleichen Substanzklasse angehörenden Boceprevir dies geschähe.</p> <p>Ein solcher Fall liegt hier vor:</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Boceprevir (IQWiG 2011b) gelangt das IQWiG zum Ergebnis, dass für die Indikationen therapienaive Patienten ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose (ohne Nullresponder) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vorliegt (IQWiG 2011b, S. 6). Dieses</p>	<p>heblich.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------

Ergebnis wird durch die Einbeziehung der Studien SPRINT-2 und RESPOND-2 getragen, die das IQWiG in die Nutzenbewertung von Boceprevir eingeschlossen hat. **In beiden Fällen weicht indes das zugelassene Therapieschema von dem in den Studien betrachteten Therapieschema ab.** Fast die Hälfte oder mehr als die Hälfte der Patienten in den beiden Boceprevir-Studien werden nicht zulassungskonform behandelt (zu Details vgl. die Ausführungen weiter unten im Teil zu spezifischen Anmerkungen).

Das IQWiG stellt zutreffend fest, dass nach der Zulassung von Boceprevir für therapienaive Patienten ohne Zirrhose ein response-gesteuertes Behandlungsschema vorgesehen ist, bei dem die Patienten nach einer vierwöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin zunächst 24 Wochen Boceprevir (in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) erhalten. Während Frühresponder nach dieser Phase die Behandlung beenden (Gesamtbehandlungsdauer 28 Wochen), werden Spätresponder für weitere zwölf Wochen mit Boceprevir (in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) behandelt, danach nochmals acht Wochen mit Peginterferon alfa und Ribavirin allein (Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen).

In der SPRINT-2-Studie wurde dieses Schema nicht verwendet. Zulassungskonform wurden in dieser Studie nur die Frühresponder behandelt, während bei den Spätrespondern nicht mehr Boceprevir, sondern lediglich für weitere zwanzig Wochen Peginterferon und Ribavirin allein verabreicht wurden. Das IQWiG erkennt die Abweichung vom zugelassenen Behandlungsschema, hält diese aber für irrelevant:

"Der Einfluss durch die unterschiedliche Behandlungsdauer mit Boceprevir im RGT-Schema der Zulassung und in der SPRINT-2 bei Spätrespondern wurde als vernachlässigbar angenommen, so dass die Daten für diese Bewertung herangezogen wurden." (IQWiG 2011b, S. 10)

Bei den therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose ergibt sich ein ähnliches Bild. Hier ist ein Behandlungsschema zugelassen, bei dem vorgesehen ist, dass alle Patienten für vier Wochen mit Peginterferon und Ribavirin behandelt werden, anschließend mit Boceprevir, Peginterferon und Ribavirin über 32 Wochen behandelt werden. Abschließend werden die Patienten über weitere zwölf Wochen mit Peginterferon und Ribavirin behandelt (Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen; von IQWiG als response-gesteuert bezeichnet, faktisch handelt es sich aber um ein festes Therapieschema, da die Therapiezeit nicht verkürzt wird). In der RESPOND-2-Studie wird von diesem zugelassenen Behandlungsschema abgewichen. Im RGT-Behandlungsschema der RESPOND-2-Studie war die Gesamtbehandlungsdauer für Frühresponder kürzer als tatsächlich zugelassen. Das IQWiG sieht dies als akzeptabel an.

Das IQWiG hat vor diesem Hintergrund – was im Einklang mit seinen allgemeinen Methoden steht –

keinesfalls wegen fehlender Übereinstimmung der genannten Studien mit dem zugelassenen Therapieschema einfach formal entschieden, die Studien nicht zu berücksichtigen, sondern **vielmehr geprüft und sachlich abgewogen**, welchen Einfluss die Abweichungen auf die Ergebnisse haben könnten und welche Endpunkte insoweit beeinflusst würden (IQWiG 2011b, S. 45ff.). Dabei hat das IQWiG im Ergebnis festgestellt, dass der potenzielle Einfluss durch die kürzere Gabe von Boceprevir oder die kürzere Gesamtbehandlungsdauer auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse als vertretbar akzeptiert werden könne (IQWiG 2011b, S. 41). Die Unterschiede zwischen dem zugelassenen Behandlungsschema und den vorgelegten Studien wurden als nicht ausreichend angesehen, um einen Ausschluss der Studien zu begründen.

Eben eine solche sachliche Auseinandersetzung mit dem Für und Wider des Einschlusses der REALIZE- und PROVE 3-Studie fehlt bei Telaprevir. Die Nutzenbewertung steht daher nicht nur im Widerstreit zu den allgemeinen Methoden des IQWiG, sondern führt auch zu einer sachlich nicht gerechtfertigten Ungleichbehandlung mit dem der gleichen Substanzklasse angehörenden Wirkstoff Boceprevir. Die entsprechende sachliche Prüfung, ob REALIZE und PROVE 3 für die Nutzenbewertung von Telaprevir in der Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose akzeptabel sind, wird weiter unten in dieser Stellungnahme durchgeführt. Kurz gesagt ist festzustellen, dass die Abweichungen der REALIZE- bzw. PROVE-3-Behandlungsschemata von dem für die Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose zugelassenen Schema vergleichbar mit den entsprechenden Abweichungen bei Boceprevir sind und eine relevante Verzerrung der Effektschätzer nicht vorliegt. Insofern muss bei Gleichbehandlung beider Wirkstoffe zwingend eine Akzeptanz von REALIZE und PROVE-3 erfolgen.

Ergänzend anzumerken ist hier zudem, dass die sachliche Argumentation zur Anerkennung der Studien RESPOND-2 und SPRINT-2 vom IQWiG verkürzt geführt wird. In ihrer Stellungnahme zur Boceprevir-Nutzenbewertung hatte Janssen Cilag ausgeführt: „Zudem wird unter anderem bei der Diskussion der Nebenwirkungen auf S. 23-24 vernachlässigt, dass in beiden Boceprevir-Studie in den Boceprevir-Armen eine deutlich höhere Nutzung von Erythropoetin bestand als im Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So berichten Poordad et al., 2011, einen Epo-Gebrauch von jeweils 43% in den Boceprevir-Armen, während im Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 24% der Patienten Erythropoetin nutzen ($p < 0,001$). Bei Bacon et al. 2011 haben in den Boceprevir-Armen 46% bzw. 41% der Patienten Epo genutzt im Vergleich zu 21% im Kontrollarm ($p < 0,001$, $p = 0,003$). Eine Auseinandersetzung mit dieser Tatsache fehlt in der IQWiG-Bewertung. Sie hat relevante Auswirkung auf die Einschätzung der beobachteten Unterschiede in Bezug auf Anämie und damit auf den Nutzen.“ (Janssen Cilag 2011c)

Der Gebrauch von Erythropoietin zur Behandlung von Anämie im Rahmen einer Hepatitis C-

Behandlung ist in Deutschland weder zugelassen noch von den Leitlinien empfohlen (Sarrazin et al. 2010). Wurde in den Boceprevir-Armen der Studien bei über 40% der Patienten Erythropoietin gegeben, so sind diese in den Studien nicht zulassungskonform behandelt worden, was nach formalem IQWiG-Kriterium eigentlich zu einem Ausschluss von SPRINT-2 und RESPOND-2 aus der Nutzenbewertung hätte führen müssen. Tatsächlich wird dieser Punkt im IQWiG-Bericht zu Boceprevir (IQWiG 2011b) nicht diskutiert, sondern wurde erst im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Boceprevir (10.01.2012) thematisiert.

2. Ungleichbehandlung bei der Behandlung von Subgruppen

Der G-BA ist nach dem Gleichbehandlungsgrundsatz (Art. 3 Abs. 1 GG) sowie der daran anknüpfenden Selbstbindung der Verwaltung rechtlich dazu gehalten, im Nutzenbewertungsverfahren einheitliche Bewertungsmaßstäbe bei Arzneimitteln zu verwenden, die der gleichen Substanzklasse angehören und daher miteinander im Wettbewerb stehen. Diese Grundsätze hat das IQWiG auch bei der Subgruppenanalyse anhand von Interaktionstests bei Telaprevir und Boceprevir nicht hinreichend beachtet:

So unterscheidet das IQWiG im Falle von Telaprevir bei den therapienaiven Patienten solche mit hoher und niedriger Viruslast sowie bei den Non-Respondern Patienten mit und ohne Zirrhose (IQWiG 2012). Anhand von Interaktionstests werden für beide Subgruppen Bewertungen getroffen, die den Zusatznutzen von Telaprevir relativieren, ohne dass in gleicher Weise – was erforderlich gewesen wäre – auch bei Boceprevir vorgegangen wird.

Bei den therapienaiven Patienten mit niedriger Viruslast wird basierend auf einem Interaktionstest gefolgert, dass insoweit ein Zusatznutzen für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) nicht belegt ist, während bei den Patienten mit hoher Ausgangsviruslast ein Beleg für einen entsprechenden Zusatznutzen vorliegt. Bei der Bewertung des Gesamtzusatznutzens von Telaprevir für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast folgert das IQWiG auf dieser Grundlage, dass angesichts der gleichzeitig bestehenden Nebenwirkungen von einem geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszugehen ist. Bei der Patientengruppe der vorbehandelten Non-responder unterscheidet das IQWiG auf Grundlage eines Interaktionstestes (Hinweis auf Interaktion) zwischen solchen Patienten mit Zirrhose und solchen Patienten ohne Zirrhose. Ausgehend von dieser Differenzierung gelangt das IQWiG zur Schlussfolgerung, dass sich insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Telaprevir für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose ergibt, für vorbehandelte Patienten mit Zirrhose hingegen lediglich ein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen existiere (IQWiG 2012).

Ob die vom IQWiG vorgenommene Bewertung sachlich sinnvoll ist, wird weiter unten diskutiert werden. Hier ist anzumerken, dass die vom IQWiG vorgenommene Bewertung anhand von Interaktionstests (und die darauf resultierende Subgruppenbildung und Herabsetzung des Zusatznutzens) vor dem Hintergrund der Ungleichbehandlung mit dem Wirkstoff Boceprevir nicht zu rechtfertigen ist. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkstoff Boceprevir werden eine Reihe verschiedener Interaktionstests präsentiert, aus denen sich ebenfalls Hinweise bzw. Belege auf Interaktionen ergeben. Beispielsweise liegt für therapienaive Patienten abhängig von der Ausgangsviruslast ein Hinweis auf Interaktion vor (MSD 2011b, S. 77). Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast liegt hier der mit Boceprevir erreichte SVR-Wert (78 %) sogar unter demjenigen, der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht wird (81 %). Unter Zugrundelegung der bei Telaprevir angelegten Maßstäbe hätte daher auch bei Boceprevir eine Herabstufung des erreichten Zusatznutzens für die therapienaiven Patienten mit niedriger Viruslast vorgenommen werden müssen. Da nicht erkennbar ist, warum dies nicht geschehen ist, kann die unterschiedliche Behandlung von Telaprevir nicht gerechtfertigt sein.

Dieser Zustand ist im Nutzenbewertungsbeschluss zu korrigieren.

3. Ungleichbehandlung bei ko-infizierten Patienten

Für die – von der zugelassenen Indikation von Telaprevir grundsätzlich erfassten – ko-infizierten (HIV bzw. HBV) Patienten ist von Janssen-Cilag kein Zusatznutzen beansprucht worden. Grund hierfür ist, dass für diese Populationen nur begrenzte Daten vorliegen. Die für Telaprevir als auch Boceprevir zugrundeliegenden Zulassungsstudien haben derartige Patienten daher von vorneherein ausgeschlossen (MSD 2011b, Janssen Cilag 2011b). Dementsprechend gehen die Fachinformationen beider Präparate übereinstimmend davon aus, dass insoweit keine (Boceprevir) oder begrenzte (Telaprevir) Daten vorliegen:

So heißt es bei Victrelis[®], dass zur Anwendung bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion eine entsprechende klinische Studie durchgeführt wird, während bei der Anwendung bei Patienten mit HBV-Ko-Infektion keine Untersuchungen vorliegen oder stattfinden (MSD 2011a) Bei Incivo[®] heißt es, dass begrenzte klinische Daten aus einer laufenden Studie für HIV-Ko-Infektionen vorliegen (Janssen Cilag 2011a).

Da die Population der ko-infizierten Patienten theoretisch unter das zugelassene Indikationsgebiet fällt, hat Janssen-Cilag richtigerweise darauf hingewiesen, dass hierfür mangels vorliegender Daten kein Zusatznutzen beansprucht wird. Entsprechend wird dies in der Nutzenbewertung des IQWiG

wiedergegeben. So heißt es dort etwa:

"Für die in den o.g. Indikationen jeweils erteilten Patientengruppen mit HIV- bzw. HBV-Co-Infektionen wurde seitens des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Telaprevir ist für diese Patientengruppe nicht belegt (...)." (IQWiG 2012).

Vor diesem Hintergrund gelangt das IQWiG bei der Bewertung des Gesamtzusatznutzens von Telaprevir zu dem Ergebnis, dass für diese Patientengruppe ein Zusatznutzen nicht belegt sei; berichtet aber seine weiteren Ergebnissen der Nutzenbewertung und auch Patientenpopulationen unter Ausschluss der Population der HIV oder HBV/HCV-koinfizierten Patienten.

Zu dieser Vorgehensweise ist folgendes anzumerken:

Das IQWiG ist in seiner Nutzenbewertung von den von Janssen Cilag vorgeschlagenen Teilpopulationen abgewichen und hat die Gruppeneinteilung neu definiert. In der Aufteilungslogik des IQWiG wäre es nicht zwingend gewesen, die von Janssen Cilag vorgeschlagene gesonderte Berücksichtigung der Population mit HIV- bzw. HBV-Koinfektionen weiterhin zu berücksichtigen. Die von IQWiG vorgeschlagenen Definitionsmerkmale der Teilpopulationen treffen jeweils immer auch auf die HIV- bzw. HBV-koinfizierten Patienten zu. Da das IQWiG im Falle von Boceprevir die HIV- bzw. HBV-koinfizierten Patienten nicht gesondert erwähnt, ist davon auszugehen, dass das IQWiG implizit im Falle von Boceprevir diese Vorgehensweise verfolgt; andernfalls wäre die Boceprevir-Nutzenbewertung unvollständig und hätte nicht das gesamte zugelassene Indikationsgebiet abgedeckt. Implizit spricht das IQWiG also im Falle Boceprevir den HIV- und HBV-koinfizierten Patienten einen Zusatznutzen entlang der die HCV betreffenden Definitionsmerkmale dieser Patienten zu (d.h. also beispielsweise bei einem therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit HCV/HIV-Koinfektion geht IQWiG von einem Hinweis auf nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen entsprechend des Merkmals therapie-naiv ohne Zirrhose aus, bei einem therapie-naiven Patienten mit Zirrhose mit HCV/HIV-Koinfektion geht IQWiG von keinem Zusatznutzen aus entsprechend des Merkmals therapie-naiv mit Zirrhose).

Wird diese Vorgehensweise bei Boceprevir angewandt, so ist sie aus Gründen der Gleichbehandlung zwingend auch bei Telaprevir anzuwenden. Für die beiden Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir liegen für diese Populationen ausweislich der Fachinformationen gar keine (Boceprevir) oder begrenzte (Telaprevir) Daten vor (vgl. auch Sarrazin et al. 2012). Die maßgeblichen Zulassungsstudien ADVANCE, REALIZE, SPRINT-2, RESPOND-2 hatten HCV/HBV bzw. HCV/HIV-koinfizierte Patienten jeweils ausgeschlossen. Es ist also davon auszugehen, dass in Bezug auf diese Population beide Medikamente, sowohl Boceprevir als auch Telaprevir den gleichen Status aufweisen. **Dementsprechend ist zu fordern, dass der Beschluss für die HIV/HCV-Koinfizierten –**

	<p>Population für beide Wirkstoffe identisch erfolgt.</p> <p>Wird der im Fall von Boceprevir von IQWiG unterbreitete Bewertungsvorschlag vom Gemeinsamen Bundesausschuss übernommen, so heißt dies, dass auch für Telaprevir ein gesondertes Eingehen auf die HIV/HCV- bzw. HBV/HCV-koinfizierten Patienten nicht erforderlich ist, sondern diese Population bereits von den übrigen definierten Populationen abgedeckt ist. Ein ungleiches Vorgehen im Falle beider Wirkstoffe kann zu nachteiligen Wettbewerbsverzerrungen führen, da auf Grundlage des Nutzenbewertungsbeschlusses des G-BA die Erstattungsbeiträge vereinbart werden. Wir halten es daher für zwingend erforderlich, dass der G-BA in seinem Nutzenbewertungsbeschluss zu Boceprevir auch insoweit eine Gleichbehandlung herstellt.</p>	
Janssen Cilag	<p>SVR als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Das IQWiG erhält in seinem Bericht zur Nutzenbewertung von Telaprevir die im Bericht zum Wirkstoff Boceprevir (IQWiG 2011b) vertretene Ansicht, der Endpunkt Sustained Virologic Response (SVR) sei ein formal nicht validierter, aber ausreichend validierter Surrogatendpunkt in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt Verringerung von hepatozellulären Karzinomen. Aufgrund dieser Einschätzung sieht sich das IQWiG nicht in der Lage, den auf Basis des Endpunkts SVR abgeleiteten Zusatznutzen von Boceprevir bzw. Telaprevir zu quantifizieren (IQWiG 2012).</p> <p>Janssen Cilag hält – wie bereits in einer Stellungnahme zum Bericht des IQWiG zur Nutzenbewertung von Boceprevir ausgeführt (Janssen Cilag 2011c) - diese Position des IQWiG für nicht sachgerecht und nicht aufrechtzuerhalten. Vielmehr ist SVR ein patientenrelevanter Endpunkt, so dass der Zusatznutzen einer Telaprevir-Tripeltherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mittels einer Gegenüberstellung der SVR-Raten quantifiziert werden kann.</p> <p>Im Folgenden werden Gründe – inklusive neuer und daher bisher nicht eingebrachter Literaturquellen - dafür angeführt, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SVR schon in sich patientenrelevant ist und ein Erreichen von SVR als Heilung gewertet werden kann 2. SVR verknüpft ist mit einer Verbesserung des Überlebens der von chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 betroffenen Patienten 3. SVR bzw. eine Gegenüberstellung der SVR-Raten geeignet ist, den Zusatznutzen von 	<p>Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapieinainen und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppe der Patienten mit Ko-Infektion und mit Zirrhose enthalten ist.</p> <p>Für diese Patientengruppen liegen keine</p>

	<p style="text-align: center;">Telaprevir zu quantifizieren.</p> <p>1. SVR als in sich patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Das IQWiG sieht den in klinischen Studien zur Behandlung der Hepatitis C akzeptierten zentralen Endpunkt Sustained Virological Response (SVR) als nicht unmittelbar patientenrelevant an (z.B. IQWiG 2011, S. 22: „Der Endpunkt SVR ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt ...“), sondern sieht SVR als reines Surrogat an, das einer Validierung bedürfe. In seinem Bericht zu Telaprevir verweist das IQWiG auf die entsprechenden Ausführungen im Bericht zu Boceprevir und übernimmt die Einstufung von SVR aus diesem Bericht (IQWiG 2012, S. 88f.).</p> <p>Diese Ansicht greift in mehrerlei Hinsicht zu kurz und ist weder aus medizinischer noch formaler Sichtweise haltbar. Vielmehr gilt, dass SVR – auch wenn keine Verknüpfungen zu weiteren Aspekten der Morbidität oder der Mortalität gemacht wird – für sich genommen schon patientenrelevant ist, und zwar aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die grundsätzliche Ablehnung der SVR als patientenrelevanter Endpunkt ist eine Übereinfachung und ist unter Berücksichtigung der Krankheitscharakteristika der Hepatitis C nicht adäquat. Die Hepatitis C ist eine sehr langsam und progredient verlaufende Erkrankung, die über Zeiträume von 30 Jahren (Sarrazin et al., 2010) nachweislich mit zunehmender Leberschädigung einhergeht, wobei der individuelle Verlauf nicht prognostizierbar ist. Das Vorhandensein des Hepatitis C-Virus und die dadurch verursachte Entzündung der Leber mit dem daraus folgenden potentiellen Fortschreiten zur Zirrhose (verknüpft mit dem zunehmenden Ausfall der Leberfunktion und daraus folgenden Ikterus, Aszites, Ödemen, Enzephalopathie, Gerinnungsstörungen etc.) ist damit ein Morbiditätsfaktor (Sarrazin et al. 2010), dem per se schon Patientenrelevanz zukommt. <p>Hinzu kommt das vom IQWiG nicht berücksichtigte Transmissionsrisiko: Ein mit Hepatitis C-Viren infizierter Patient stellt ein Ansteckungsrisiko dar. Das Vorhandensein von Hepatitis C-Viren ist also sowohl ein tatsächlicher Morbiditätsfaktor als auch ein potentieller Morbiditätsfaktor (über das Transmissionsrisiko). Die Eradizierung der gemeinsamen Ursache dieses zweifachen Morbiditätsrisikos, nämlich des Hepatitis C-Virus, ist damit ein patientenre-</p>	<p>ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor, es können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.</p> <p>Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Telaprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapie-naive Patienten liegt ein jeweils signifikant häufigeres Auftreten der unerwünschten Ereignisse Anämie und Hautausschlag unter der Behandlung mit Telaprevir vor.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

levantes Therapieziel genauso wie ein patientenrelevanter Endpunkt.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass Hepatitis C auch deutliche Effekte auf die **Lebensqualität** der betroffenen Patienten hat. Rodger et al (1999) stellen in einer Studie fest, dass Patienten mit bekannt diagnostizierter chronischer Hepatitis C schlechter Lebensqualitätswerte aufweisen als die Bevölkerungsnorm (gemessen am SF 36-Lebensqualitätsinstrument). Ein erreichter SVR zieht auch hier positive Effekte nach sich (z.B. Niederau et al 2006, McHutchison et al. 2001).

- Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (vom 28. Dezember 2010) definiert in § 5 (7) Nr. 1 einen erheblichen Zusatznutzen wie folgt:

„Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“.

Der Gesetzgeber hat also neben die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Vermeidung von Nebenwirkungen bewusst den Endpunkt Heilung gestellt. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat dies in § 5 Abs. 7 seiner Verfahrensordnung wortgleich übernommen. In seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ticagrelor hat der Verband forschender Arzneimittelhersteller (2011) bereits ausführlich darauf hingewiesen, dass Heilung insbesondere in den Infektionskrankheiten (in Form der Beseitigung oder Unterdrückung der Infektion) eine eigenständige Nutzenentität ist; sie darf nicht wie vom IQWiG postuliert automatisch unter Mortalität und/oder Morbidität subsumiert werden. Es ist davon auszugehen, dass genau aus diesem Grunde der Gesetzgeber und der GBA der **Entität Heilung eine eigenständige Bedeutung beimisst**, die als patientenrelevant einzustufen ist.

- Zu beachten ist hier auch die vorgelagerte Zulassungsentscheidung. Die Zulassungsentscheidung der European Medicines Agency (EMA) sowohl für den Wirkstoff Boceprevir als auch den Wirkstoff Telaprevir beruht im Kern auf dem Parameter SVR. Ohne das Vorhandensein einer quantitativ klar zu beziffernden Überlegenheit im Parameter SVR wäre die Zu-

lassung nicht erteilt worden. Insofern kann hier geschlussfolgert werden, dass **die Bindungswirkung der Zulassung in diesem Fall auch den Parameter SVR umschließt**. Janssen Cilag hat zu diesem Punkt ein ausführliches rechtliches Gutachten anfertigen lassen, das dieser Stellungnahme beigelegt und als Bestandteil dieser Stellungnahme anzusehen ist (Clifford Chance, 2011).

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass schon SVR alleine als patientenrelevant einzustufen ist; dafür spricht die mit dem Vorhandensein des Hepatitis C-Virus **verbundene Morbidität und eingeschränkte Lebensqualität** wie auch das damit verknüpfte **Transmissions- bzw. Infektionsrisiko**. Das Erreichen von Sustained Virologic Response (also die nachhaltige und langfristige Virusfreiheit, definiert als Virusfreiheit 6 Monate nach Therapieende) beseitigt also einen erheblichen Morbiditätsfaktor wie auch das durch Vorhandensein des Hepatitis C-Virus bedingte Transmissions- und Infektionsrisiko. Es ist nicht nachvollziehbar, warum dies nicht patientenrelevant ist. Der Gesetzgeber und der GBA haben dem dadurch Rechnung getragen, dass sie neben die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Vermeidung von Nebenwirkungen auch **den patientenrelevanten Endpunkt Heilung** gestellt haben. Heilung heißt im Falle der Hepatitis C die Freiheit vor dem die zunehmende Leberschädigung auslösenden Hepatitis C-Virus in Form von SVR.

Das bedeutet: Auch ohne dass sich Verknüpfungen zu weiteren Morbiditätsaspekten oder zur Mortalität herstellen lassen, muss SVR als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden. Der GBA hat sich hierzu in seiner Verfahrensordnung durch die zitierte Vorschriften ausdrücklich verpflichtet.

2. Verknüpfung von SVR zur Mortalität

Das IQWiG akzeptiert in seiner Bewertung von Boceprevir und darauf aufbauend in der Bewertung von Telaprevir eine **Verknüpfung von SVR und der Verminderung von hepatozellulären Karzinomen** (es wird ein „dramatischer Effekt“ geschlussfolgert; IQWiG 2011b). Nicht akzeptiert und als zu unsicher angesehen wird jedoch eine Verknüpfung zum Endpunkt **Gesamtmortalität**. Dies ist kritisch zu hinterfragen. Die Argumentation hierzu hat das IQWiG im Nutzenbewertungsbericht zu Telaprevir nicht erneut aufgegriffen, insofern wird hier nochmals Bezug auf den Bericht zu Boceprevir genommen. In einem gesonderten Abschnitt dieser Stellungnahme werden neue Studien zum Thema Langzeiteffekt von SVR präsentiert, von denen einige die Verknüpfung zwischen SVR und Mortalität nochmals untermauern.

So schreibt das IQWiG (IQWiG 2011b, S. 53), dass es wenige Studien gebe, die Mortalität und SVR

betrachten und die Mortalität von Patienten mit erreichtem SVR sehr stark zwischen den Studien variieren (zwischen 0% und 21,4%). Das ist aber nicht überraschend, denn den Studien liegen unterschiedliche Populationen zugrunde und die Beobachtungsdauer variiert stark. Es ist insbesondere nicht überraschend, dass sich der höchste Anteil (21,4 %) in einer Studie findet, in die nur zirrhotische Patienten eingeschlossen wurden und deren mittlere Beobachtungsdauer am höchsten war. Diese Studie (Bruno et al., 2009) berichtet folgendes: mediane Beobachtungsdauer 14.4 Jahre, von 194 behandelten Patienten erreichen 28 SVR und davon sterben 6 Patienten, was 21.4% entspricht; 166 Patienten erreichen keinen SVR, davon sterben 64, also 39%.

Trotz der prozentual hohen Sterblichkeit bei den SVR-Patienten (6 von 28) ist bei Bruno et al., 2009, die Mortalität bei Nicht-SVR-Patienten und unbehandelten Patienten mit 39% bzw. 56% deutlich höher als diejenige von SVR-Patienten. Zudem handelt es sich bei den SVR-Patienten um sehr kleine Zahlen. Insofern ist der obere von IQWiG angemerkte Wert erklärbar und kann nicht als Argument für besondere Unsicherheit herangezogen werden. Berechnet man das 95%-Konfidenzintervall (nach Clopper-Pearson), so startet das Intervall bei 8.3%. Dieser Wert liegt deutlich näher bei den anderen in den oben erwähnten Studien gemessenen Mortalitätsraten.

Eine zentrale Studie für den Zusammenhang zwischen SVR und Gesamtmortalität ist die Studie von Backus et al. (2011). Diese findet – wie sowohl in den Dossiers zu Telaprevir als auch zu Boceprevir berichtet - bei 16,864 US-Kriegsveteranen eine signifikante Verminderung der 5-Jahres-Mortalität zwischen Patienten mit erreichter SVR und ohne erreichter SVR (bei HCV-Genotypen 1,2,3). Das IQWiG akzeptiert diese Studie nicht für die Ableitung eines Zusammenhangs zwischen erreichtem SVR und Mortalität und begründet dies damit, dass die Mortalitätsrate von SVR-Patienten in der Backus-Studie möglicherweise deutlich höher sei als die Mortalitätsrate in vergleichbaren Populationen ohne HCV-Infektion (IQWiG, 2011b).

Hierzu ist anzumerken, dass es keinen Grund dafür gibt, warum die Mortalität bei SVR-Patienten auf das Niveau von Patienten ohne HCV-Infektion abgesenkt werden muss. Es könnte sein, dass die Erkrankung (hier Infektion) die Mortalität in jedem Fall steigen lässt. Trotzdem wird ein Zusatznutzen erreicht, wenn durch die Behandlung das Mortalitätsrisiko niedriger ist als es ohne diese Behandlung wäre - auch wenn es immer noch größer wäre als das Risiko ohne vorherige Infektion.

Unabhängig davon überrascht es nicht, dass bei Backus et al. (2011) die Mortalität auch in der Population mit erreichtem SVR relativ hoch ist. Es ist eine Population "with high rates of comorbidities".

Auf diese Komorbiditäten der Backus-Studie weisen auch Pearlman and Traub (2011) hin und nennen COPD, Tabakkonsum und Diabetes. Hinzu kommen Alkohol- und Drogenmissbrauch. Diese erhöhen von sich aus das Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Bevölkerung ohne HCV-Infektion.

In einer anderen Studie mit europäischen Patienten fand sich dagegen folgendes: "Five-year survival of European sustained virological responders was similar to the overall population, matched for age and sex" (Veldt et al., 2004). D.h. also in einer Population ohne ausgeprägte Komorbiditäten sind in Populationen mit erreichter SVR durchaus Mortalitätsraten erreichbar, die mit denjenigen in Populationen ohne HCV-Infektion vergleichbar sind.

Insgesamt lässt sich also sagen: **Bei Vergleichen zwischen Populationen mit SVR und ohne SVR zeigen sich deutliche und signifikante Unterschiede in der Gesamtmortalität**, insbesondere in der aktuellen und sehr großen Studie von Backus et al. (2011), wo sich in multivariaten Modellen, die für andere wichtige Faktoren adjustieren, eine deutlich signifikant reduzierte Mortalität bei SVR bei allen drei Virus-Genotypen zeigt. Die höhere Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung ist aufgrund der Komorbiditäten erklärbar. Unterschiede in der Mortalität zwischen Studien, die Mortalität abbilden, sind – im Gegensatz zu den Anmerkungen von IQWiG - nicht Ausdruck einer besonderen Unsicherheit, sondern bedingt durch nachvollziehbare Unterschiede in den Studienpopulationen. Zudem basiert die höchste Mortalitätsrate auf einer kleinen Fallzahl: 6 von 28 Patienten und ist damit nur bedingt aussagekräftig.

Es kann hier also nicht von einer besonders unsicheren Datenlage ausgegangen werden; vielmehr zeigt sich **durchweg ein Effekt von SVR auf die Gesamtmortalität**. Bestätigt wird dies durch **drei neuere Studien** (Cecil und Lavelle 2011, van der Meer et al. 2011, Maruoka et al. 2012), die weiter unten ausführlicher berichtet sind.

Es sei hier aber auf die Ergebnisse von **van der Meer et al. (2011)** hingewiesen:

Diese Forschergruppe findet hinsichtlich Gesamtmortalität folgende 10-Jahres-Werte für:

- Patienten mit SVR: 9,8% (3,0-16,6),
- Patienten ohne Ansprechen: 23,0% (17,6-28,4)

Mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen

SVR und verbessertem Überleben gezeigt (Hazard Ratio NR vs. SVR 3,2, 1,6-6,1, $p < 0,001$).

Maruoka et al (2012) zeigen folgende **signifikant unterschiedlichen Jahres-Mortalitätswerte**:

- 3,19% pro Jahr (unbehandelte Hepatitis C-Patienten),
- 1,98% pro Jahr (Patienten ohne SVR) und
- 0,44% pro Jahr (Patienten mit SVR).

Eine multivariate Cox proportional hazards Regressions-Analyse zeigt, dass der SVR-Status das Risikoverhältnis für Tod auf 0,173 signifikant reduziert.

Es muss also neben dem Effekt von SVR auf die Verminderung von hepatozellulären Karzinomen auch der Effekt von SVR auf die Gesamtmortalität anerkannt werden.

3. Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens auf Basis von SVR

Das IQWiG lehnt aufgrund einer zu hohen Unsicherheit die Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis von SVR bzw. der sich auf Populationsbasis ergebenden SVR-Raten ab. Diese Vorgehensweise lässt sich nicht für den vom Gemeinsamen Bundesausschuss zur Nutzenbewertung zu treffenden Beschluss aufrechterhalten. Vielmehr ist **eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis der SVR-Raten möglich und zwingend geboten** aus folgenden Gründen (s. auch schon Jansen Cilag 2011b):

- Unmittelbar dafür spricht der Umstand, dass wie oben ausgeführt SVR bzw. die daraus abgeleiteten SVR-Raten **unmittelbar** und ohne den Umweg einer Verknüpfung mit weiteren Morbiditätsendpunkten sowie der Mortalität **patientenrelevant** sind.
- Zudem ist zu beachten, **dass der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin) ebenfalls auf Basis des Parameters SVR nachgewiesen ist**, d.h. auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen keine Studien vor, die in einem geeignet Design beispielsweise die langfristige Wirkung auf Mortalität untersuchen. Sowohl für die neuen Therapien (Telaprevir oder Boceprevir jeweils in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin) als auch für die zweckmäßige Vergleichs-

therapie gilt, dass bei Erreichen von SVR mindestens der von IQWiG ermittelte „dramatische Effekt“ auf die Verminderung von hepatozellulären Karzinomen eintritt.

Folgt man der IQWiG-Argumentation zur Nichtquantifizierbarkeit, so lässt sich weder für die neuen Therapieformen noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie präzise angeben, wie groß der Effekt auf die Verminderung von hepatozellulären Karzinomen (HCC) ist. Es lässt sich also feststellen, dass ein durch Telaprevir oder Boceprevir erreichter SVR einen dramatischen Effekt auf die Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen hat, genauso wie ein SVR durch Verwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es gibt keinen Grund anzunehmen, warum es im Zuge der Erhöhung der SVR-Raten von der zweckmäßigen Vergleichstherapie hin zur Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir einen degressiven Effekt in der Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen geben sollte. Im Gegenteil, der Effekt kann sogar als grösser unter Tripeltherapie angenommen werden

Gilt dies, so ist eine Quantifizierung der Anzahl der vermiedenen hepatozellulären Karzinome (oder der daraus folgenden Effektschätzer) gar nicht notwendig; **ausreichend und sogar zwingend geboten – und insbesondere ausreichend und zwingend geboten, weil sowohl die neuen zu bewertenden Therapien als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie sich auf den Endpunkt SVR gründen – ist vielmehr die Quantifizierung des Zusatznutzens in Form von SVR-Raten.**

- Auch in Bezug auf die Quantifizierung gilt die Bindungswirkung der Zulassung. Die European Medicines Agency hat Telaprevir und Boceprevir in einer Abwägung von positivem Nutzen in Form von erhöhten SVR-Raten und erhöhten Raten an unerwünschten Ereignissen die Zulassung erteilt. Damit verknüpft ist zwangsläufig eine quantitative Abwägung. Diese quantitative Abwägung hat zudem, abgesehen von einigen Patientengruppen wie den Null-Respondern bei Boceprevir, in exakt der gleichen Konstellation stattgefunden wie die frühe Nutzenbewertung (die EMA hat den Vergleich von Telaprevir bzw. Boceprevir mit pegyliertem Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin durchgeführt, was der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht). Insofern geht von der (zwangsläufig) quantitativen Abwägung der EMA (SVR versus erhöhte unerwünschte Ereignisse) eine starke Bindungswirkung auf die frühe Nutzenbewertung der betroffenen Wirkstoffe aus.

Janssen Cilag hat diese Konstellation ausführlich in einem Gutachten untersuchen lassen,

das dieser Stellungnahme beigefügt ist und das als integraler Bestandteil dieser Stellungnahme zu sehen ist (Clifford Chance, 2011).

Wörtlich heißt es darin:

„In bestimmten Fällen enthält die Zulassungsentscheidung nicht nur Feststellungen über eine positive patientenrelevante Nutzenbilanz, sondern auch über eine positive patientenrelevante Zusatznutzenbilanz i.S.d. § 35a SGB V. Nach den einschlägigen Vorgaben wird der Zusatznutzen in der (Früh-) Nutzenbewertung immer in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgebildet (vgl. 6 AM-NutzenV). Zwar basiert nicht jede Zulassungsentscheidung notwendig auf einem derartigen Vergleich und ist diesbezüglich bewertungskongruent. Liegt den Zulassungsstudien allerdings als Komparator diejenige Therapie zugrunde, die auch vom IQWiG bzw. G-BA als **zweckmäßige Vergleichstherapie** i.S.d. § 6 AM-NutzenV anerkannt wird, und hat die EMA auf dieser Grundlage zudem die **Überlegenheit des zugelassenen Arzneimittels festgestellt**, so wird damit zugleich der Zusatznutzen des jeweiligen Arzneimittels insoweit **rechtsverbindlich festgestellt**.“ (Clifford Chance, 2011)

Diese Konstellation liegt im Falle von Telaprevir vor.

Weiterhin lässt sich daher feststellen:

„ An der dargelegten Bindungswirkung nehmen auch vorgeifliche Feststellungen der Zulassungsbehörde über den jeweils gewählten Studienendpunkt teil. Lässt die Zulassungsbehörde ein Präparat zu, weil dieses anhand des gewählten Studienendpunkts seine Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit gegenüber der etablierten Standardtherapie belegt hat, wird damit zugleich festgestellt, dass der jeweilige Studienendpunkt **Aussagen über das Vorliegen eines patientenrelevanten Effekts** ermöglicht, sei es, weil a) der jeweils gewählte Parameter ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt ist oder aber b) zumindest als valider Surrogatparameter derartige Rückschlüsse auf einen patientenrelevanten Effekt erlaubt. Andernfalls hätte die Zulassungsbehörde das jeweilige Präparat nicht zulassen dürfen, denn ein Arzneimittel, das keinen patientenrelevanten Nutzen besitzt, darf von vornherein nicht zugelassen werden.

Weiterhin ergibt sich aus der Zulassungsentscheidung zugleich, dass der jeweils gewählte

Endpunkt eine **quantifizierbare Aussage über den jeweiligen patientenrelevanten Effekt** erlaubt. Lässt die Zulassungsbehörde ein Arzneimittel zu, weil anhand des gewählten Studienendpunkts die Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit des jeweiligen Präparats zur etablierten Standardtherapie gezeigt wurde, so liegt darin **zugleich eine Feststellung über das Ausmaß aller negativen wie positiven patientenrelevanten Effekte auf Grundlage des jeweiligen Endpunkts**. Denn ohne eine derartige Quantifizierbarkeit könnte die Zulassungsbehörde weder die Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit feststellen noch eine Abwägung aller aggregierten positiven wie negativen kausal begründeten Effekte eines Arzneimittels durchführen, die zur Zulassungsentscheidung notwendig ist.

Der G-BA kann sich nicht über die – dieser Bewertung zugrundeliegenden – Annahmen der Zulassungsbehörde hinsichtlich der Validität und Patientenrelevanz des jeweils gewählten Studienendpunkts hinwegsetzen oder die grundsätzliche Quantifizierbarkeit der insoweit bestehenden patientenrelevanten Effekte in Frage stellen. Andernfalls würden die für die Zulassungsentscheidung vorgreiflichen Feststellungen der Zulassungsbehörde in Frage gestellt.

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass die Nutzenbewertung des IQWiG zu Boceprevir den der Zulassungserteilung von Victrelis® zugrundeliegenden Feststellungen widerspricht. Eine Übernahme der Nutzenbewertung durch den G-BA in seinem Nutzenbewertungsbeschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V würde dazu führen, dass dieser Beschluss rechtswidrig und damit nichtig wäre. Denn das IQWiG begründet sein Ergebnis, dass der Zusatznutzen dieses Präparats nicht quantifizierbar sei, mit Defiziten des primären Endpunkts SVR sowie der fehlenden Aussagekraft unterschiedlich hoher SVR-Raten:

So stellt sich das IQWiG auf den Standpunkt gestellt, dass es sich bei dem Parameter SVR nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern **lediglich um einen Surrogatparameter** handle, der wegen fehlender Validierungsstudien nicht formal validiert sei. Damit widerspricht das IQWiG allerdings im Ergebnis der Auffassung der EMA. Denn die EMA hat weder in den einschlägigen Richtlinien noch in den Zulassungen von Victrelis® und Incivo® den Endpunkt SVR als bloßen Surrogatparameter eingestuft; vielmehr lässt sich an den Ausführungen der EMA deutlich erkennen, dass sie die **Heilung von Hepati-**

tis C – die nach einhelliger Auffassung durch den Parameter SVR abgebildet wird – als **patientenrelevanten Endpunkt** qualifiziert. Wie sich auch aus § 5 Abs. 7 Nr. 1 AM-NutzenV ergibt, stellt die Heilung einer Krankheit jedoch keinen Surrogatparameter, sondern einen (**erheblichen**) **patientenrelevanten Gesichtspunkt** dar, der sich per se auf die Morbidität des Patienten auswirkt:

*"Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige [...] bisher nicht erreichte **große Verbesserung des therapielevanten Nutzens** [...] erreicht wird, **insbesondere eine Heilung der Erkrankung**"*

Vor allem stellt das IQWiG fest, dass die Einschätzung eines patientenrelevanten Nutzens auf Grundlage des formal nicht validierten Surrogatparameters SVR mit einer erhöhten Unsicherheit einhergehe, so dass das **Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar** sei. Damit setzt sich das IQWiG in erkennbaren Widerspruch zu den Feststellungen der EMA:

Die signifikant höheren SVR-Raten von Victrelis® im Vergleich zu bisherigen Standardtherapie spiegeln zum einen das "**ob**" einer **therapeutischen Verbesserung** wider. Im Falle der Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir ist die vom IQWiG bzw. G-BA anerkannte zweckmäßige Vergleichstherapie pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin. Auch die relevanten Phase III-Zulassungsstudien von Telaprevir (ADVANCE und REALIZE) sowie Boceprevir (Respond 2 und Sprint 2) stellen auf den Vergleich mit dieser Standardtherapie ab. Die EMA als Zulassungsbehörde hat ihr Entscheidung folglich auf Grundlage der **identischen Vergleichstherapie** betrachtet, die auch Gegenstand der Zusatznutzenbewertung ist, und hier zudem eine **Überlegenheit** (und damit den Zusatznutzen) ausdrücklich festgestellt. Der G-BA kann daher in diesem Fall zu keinem anderen Ergebnis kommen als die Zulassungsbehörde.

Die signifikant höheren SVR-Raten von Victrelis® im Vergleich zu bisherigen Standardtherapie spiegeln zum anderen auch das **Ausmaß dieser therapeutischen Verbesserung** (und damit des Zusatznutzens) wider ("**wichtige Verbesserung**", "**großen Fortschritt**"). Die EMA war bei der Nutzen-Risiko-Abwägung von Victrelis® denknotwendig auf eine Quantifizierung und Qualifizierung der Vor- und Nachteile dieses Präparats angewiesen, um zu einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung und somit zu einer Zulassung zu gelangen. Geht

	<p>– wie vorliegend der Fall – aus den Zulassungsstudien die Überlegenheit des zugelassenen Arzneimittels anhand der SVR-Rate hervor, liegt darin zugleich eine Feststellung über das Ausmaß des Zusatznutzens.“ (Clifford Chance, 2011)</p> <p>Im Ergebnis ist also festzustellen, dass sich die postulierte Nicht-Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens nicht aufrechterhalten lässt. Vielmehr machen es die dargelegten Argumente zwingend notwendig, den Zusatznutzen – gemessen in Unterschieden in den SVR-Raten zu quantifizieren.</p> <p>Die Folgen, die aus einer Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens für die einzelnen zu betrachtenden Populationen erwachsen, werden weiter unten dargelegt.</p>	
Janssen Cilag	<p>Neue Daten zur Patientenrelevanz von SVR</p> <p>In der Stellungnahme zum Bericht zur Nutzenbewertung von Boceprevir hat Janssen Cilag zwei wesentliche im Rahmen des AASLD – Kongresses im November 2011 präsentierte Studien berichtet (Janssen Cilag 2011c).</p> <p>Zwischenzeitlich wurde eine weitere systematische Literaturrecherche durchgeführt, um in 2011 oder Anfang 2012 publizierte Arbeiten zu Studien, in denen die Langzeitwirkung von SVR untersucht wird (bspw. Korrelation SVR und Inzidenz des HCC oder Mortalität in prospektivem Follow-up), zu erfassen. Im Folgenden werden die relevanten Ergebnisse zusammengefasst.</p> <p>Die Literaturrecherche erfolgte am 9.1.2012 in allen Literaturdatenbanken über das Portal www.pubmed.gov. In der Suche wurden als geeignet angesehene Suchbegriffe logisch miteinander verknüpft und als Limitatoren die Publikationssprache Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch oder Spanisch sowie ein Publikationsdatum nach dem 1.1.2011. Somit ergab sich die folgende verwendete Suchstrategie:</p> <p style="padding-left: 40px;">("sustained virologic response" OR "sustained virological response" OR "SVR")</p> <p style="padding-left: 40px;">AND (Hepatitis C[Mesh] OR "Hepatitis")</p> <p style="padding-left: 40px;">AND (Carcinoma, Hepatocellular[Mesh] OR "HCC")</p>	Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar.

AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Italian[lang] OR Spanish[lang])

AND ("2011/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Die Recherche hat 28 Vollpublikationen ergeben, davon waren 7 relevant, die bisher noch nicht in die Diskussion um die Patientenrelevanz von SVR eingeflossen sind (Excel-Tabelle mit vollständigen Suchergebnissen ist beigefügt). Die Ergebnisse werden hier berichtet.

Ein Fokus der neu gefunden Studien ist die Analyse des Effekts von erreichtem SVR bzw. interferon-basierter Behandlung auf die **Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen**. Die Studien Velosa et al. (2011), Watanabe et al. (2011), Osaki et al. (2011) und Maruoka et al. (2012) sehen hier jeweils einen deutlichen Effekt und bestätigen damit die Relevanz von SVR für die Vermeidung von SVR. Die Übersichtsarbeit von Kwon und Lok (2011) bestätigt dies ebenfalls.

Die Studie von Maruoka et al. (2012) hat außerdem die Wirkung von erreichtem SVR, nicht erreichtem SVR und Nicht-Behandlung auf die **Gesamtmortalität** untersucht und findet hier über den Beobachtungszeitraum von 9,9 Jahren (+/- 5,3 Jahre) einen deutlichen Effekt. Zusammen mit den bereits berichteten Studien von Cecil und Lavelle (2011) sowie van der Meer et al (2011) werden hier also neue Daten geliefert, die einen deutlichen Effekt von erreichtem SVR auf die Mortalität zeigen.

Auf Basis von Modellierungen gehen die Arbeiten von Di Martino et al. (2011) und Kurosaki et al. (2011) vor; sie werden hier ergänzend berichtet.

Die Studien im Einzelnen:

Velosa et al. (2011):

In dieser retrospektiven Kohortenstudie, die insgesamt 130 Patienten (kaukasische Population) mit einer kompensierten, Hepatitis C-assoziierten Leberzirrhose umfasst, wurde untersucht, inwieweit sich SVR auf das klinische Outcome auswirkt. Die Patienten wurden entweder mit Interferon-Monotherapie bzw. mit einer Kombinationstherapie Interferon plus Ribaverin behandelt. SVR bestand, wenn 24 Wochen nach Ende der Interferonbehandlung mittels Real-time PCR keine HCV-RNA mehr nachweisbar war; dieser Zustand wurde von 39 (30%) Patienten erreicht. Die mittlere Nachuntersuchungszeit in dieser Studie betrug 6.4 ± 4.0 Jahre. Ein HCC entwickelten 1 Patient mit

SVR vs. 20 Patienten ohne SVR ($p = 0.004$); eine orthotope Lebertransplantation erhielten 1 Patient mit SVR vs. 11 Patienten ohne SVR ($p = 0.104$); Leber-assoziierte Todesfälle traten bei keinem Patienten mit SVR, hingegen bei 15 Patienten ohne SVR auf ($p = 0.002$); weitere andere Ereignisse traten bei 2 Patienten mit SVR und bei 34 Patienten ohne SVR auf (<0.001). Diese Arbeit bestätigt damit den von IQWiG festgestellten „dramatischen Effekt“ (IQWiG 2011b) des Erreichens eines SVR auf die Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen. Dieser Effekt ist auch in Patienten zu beobachten, die bereits unter einer kompensierten Leberzirrhose leiden.

Watanabe et al. (2011):

In dieser retrospektiven Studie aus Japan wurde analysiert, wie hoch bei Hepatitis-C-Patienten, die eine Interferon-Therapie in Kombination mit Ribavirin erhalten haben, die Inzidenz für ein HCC ist. Zudem wurden assoziierte Faktoren für die HCC-Inzidenz untersucht. Die Studie umfasste 1865 Patienten (die Mehrzahl $> 50\%$ mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1). SVR wurde in dieser Studie in 999 (53.5%) von 1865 Patienten im Kollektiv erreicht. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 3 Monaten bis zu 5 Jahren und 8 Monaten mit einem Median bei 4 Jahren und 3 Monaten. Im Beobachtungszeitraum erkrankten insgesamt 59 (3.1%) Patienten an HCC: Davon 10 Patienten mit SVR, 49 Patienten ohne. Hinsichtlich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz für HCC wurde ein signifikanter Effekt zwischen Patienten mit SVR vs. Patienten ohne SVR identifiziert (1.1% vs. 7.1%, $p < 0.001$) (s. Abbildung 1).

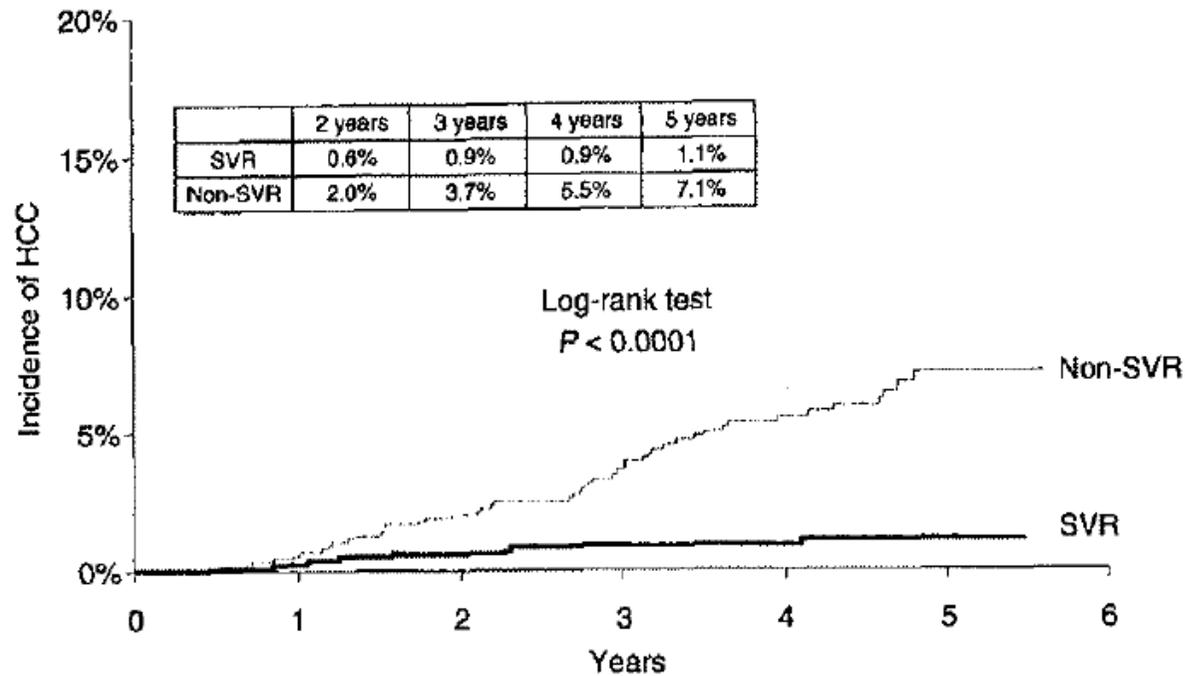


Abbildung 1: HCC-Inzidenz von SVR und Non-SVR-Patienten bei Watanabe et al (2011) im Vergleich. Quelle: Watanabe et al (2011)

Osaki et al. (2011):

Diese Studie beinhaltet 382 Patienten mit Hepatitis C, die mit einem Therapieregime Interferon in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden. Bei Patienten, die 6 Monate nach Beendigung der Interferontherapie über PCR keinen Nachweis von HCV RNA hatten, wurde der Zustand SVR definiert. Insgesamt erkrankten 23 Patienten über eine mediane Follow-up-Periode von 4.1 Jahren (Beobachtungszeit 0.1 - 8.4 Jahre) in diesem Kollektiv an einem HCC: Davon 1 Patient von 185 Patienten mit SVR, 22 von 197 Patienten ohne SVR ($p < 0.0001$).

Maruoka et al. (2012):

721 Patienten wurden in dieser japanischen Studie retrospektiv untersucht (9,9 Jahre +/- 5,3 Jahre). In dieser Patientenkohorte wurden 577 mit Interferon (teilweise plus Ribavirin) behandelt.

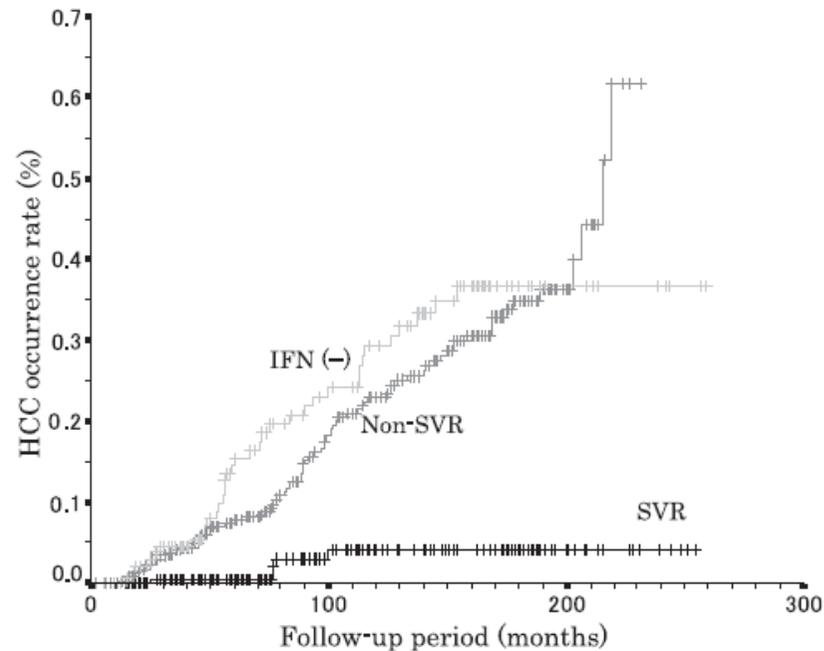


Abbildung 2: Kumuliertes Auftreten von HCC bei unbehandelten Patienten (IFN-), behandelten Patienten ohne SVR (Non-SVR) und behandelten Patienten mit SVR (SVR) in der Studie von Maruoka et al (Kaplan-Meier-Methode, log-rank Test). Zwischen unbehandelten und Non-SVR Patienten zeigt sich kein Unterschied ($p=0,4175$), zwischen SVR-Patienten und den beiden anderen Gruppen ein deutlicher Unterschied ($p>0,0001$). Quelle: Maruoka et al. (2012).

Davon erreichten 221 Patienten SVR. 144 der 721 Patienten erhielten aus verschiedenen Gründen keine entsprechende Therapie. Ein HCC entwickelte sich in 120 der nachbeobachteten Patienten (Follow-up 9.9 ± 5.3 Jahre), davon trat ein HCC bei 35 (15.83%) unbehandelten, 80 (36.19%) behandelten aber SVR negativen Patienten und bei 5 (2.26%) Patienten mit SVR auf. Der Unterschied

für das Auftreten eines HCCs war für die Gruppe mit SVR gegenüber der Gruppe ohne SVR signifikant ($p < 0.0001$). (vgl. Abbildung 2)

In dieser Studie wurde auch die **Mortalität untersucht**: 121 (16,8%) Patienten aus der Patientenkohorte starben im Beobachtungszeitraum. Hierbei war die jährliche Todesrate am geringsten für Patienten mit SVR (0.44%/Jahr), wogegen die jährliche Todesrate bei Patienten ohne SVR 1.98%/Jahr und bei unbehandelten Patienten 3.19%/Jahr lag. Die Überlebensraten waren signifikant verschieden zwischen interferon-behandelten und unbehandelten Patienten zugunsten von behandelten Patienten ($p=0,0021$), zwischen Patienten mit und ohne SVR ($p<0,0001$) zugunsten von Patienten mit SVR und zwischen unbehandelten und SVR-Patienten zugunsten von SVR-Patienten ($p<0,0001$). Kein Unterschied zeigte sich zwischen unbehandelten und Patienten ohne SVR ($p=0,1235$).

Diese Studie zeigt also im Langzeitverlauf nicht nur einen deutlichen Effekt von SVR auf die Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen, sondern ebenfalls einen Effekt auf die Mortalität.

Bei folgender Arbeit handelt es sich um eine Übersichtsarbeit, die teilweise Studien enthält, die schon in die Bewertungen zu SVR eingeflossen sind:

Kwon und Lok (2011):

Es werden die Originaldaten von 6 verschiedenen Studien (1 RCT, 2 prospektive Kohortenstudien, 3 retrospektive Kohortenstudien) dargelegt und unterschieden, wie sich nach Interferontherapie (plus Ribavirin) in unterschiedlichen Regimes das Erreichen von SVR vs. das Nicht-Erreichen von SVR auf die Inzidenz von HCC auswirkt. Die Datenlage weist für Patienten mit Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die eine SVR erreicht haben, eine niedrigere HCC-Inzidenz auf. Für das RCT von Morgan et al (2010) wird für eine mediane Beobachtung von 7 Jahren eine HCC-Inzidenz von 1,4% bei Patienten mit SVR im Vergleich zu einer HCC-Inzidenz von 8,6% berichtet ($p=0,002$). In der Arbeit werden auch zwei RCTs berichtet, die eine Interferon-basierte Behandlung mit der Nichtbehandlung bzgl. Inzidenz von HCC vergleichen. Für den RCT von Nishiguchi et al. wird dabei eine HCC-Inzidenz von 4% für behandelte versus 38% bei unbehandelten Patienten berichtet ($p=0,002$, mediane Beobachtung von 4,9 Jahren); hingegen war bei dem RCT von Valla et al. der

Unterschied von 11,9% versus 23% über eine Beobachtungszeit von 3 Jahren nicht signifikant.

Folgende Studien sind Registerstudien und/oder Modellierungsstudien:

Di Martino et al. (2011):

Bei dieser Studie handelt es sich um eine französische Registerstudie, die den Langzeitverlauf von Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht. (1159 eingeschlossene Patienten in der Zeit von 1994 bis 2001); die Untersuchung einer Behandlung bzw. des Effekts von SVR war nicht Ziel der Analyse. Als Outcome Parameter wurden Zirrhose-assoziierte Komplikationen, die Inzidenz für HCC und die Mortalität näher betrachtet. In einer Subgruppe von Patienten, die innerhalb von 24 Monaten nach erfolgter HCV-Infektion eine antivirale Therapie erhielten, wurden diese Faktoren getrennt für Patienten mit SVR und ohne SVR untersucht. Es wurde versucht, über Modellierung mittels Propensity-Scores den Effekt von SVR herauszuarbeiten; jedoch ergab die geringe Datenlage in den betrachteten Patientengruppen keine aussagekräftigen Werte (z.B. 59 Patienten mit SVR und keine Todesfälle und nur 1 HCC-Inzidenz in dieser Gruppe).

Kurosaki et al. (2011):

Bei dieser Modellierungs-Studie aus Japan wurde anhand von bestehenden Patientenfaktoren versucht, eine gezielte Risikoabschätzung für die Entwicklung eines HCCs bei Patienten mit Hepatitis C abzuleiten. Zunächst wurden die Daten von 1003 Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne SVR evaluiert. Im zweiten Schritt wurden zur Reproduzierbarkeit die errechneten Risiken mit einer externe Kohorte von Patienten mit Hepatitis C (n = 1072) abgeglichen; hierbei waren nach Therapie 600 Patienten mit erreichter SVR und 472 Patienten ohne SVR. Das Modell unterscheidet in Subgruppen (hohes Risiko, mittleres Risiko, niedriges Risiko) für HCC. In der Gruppe von Patienten, die ein mittleres bzw. hohes Risiko haben, ist die Wahrscheinlichkeit für die HCC-Inzidenz signifikant geringer, wenn sie nach der Therapie eine SVR zeigen.

Es seien hier der Vollständigkeit halber noch die schon in Janssen Cilag (2011c) referierten neuen Arbeiten berichtet, die beim AASLD – Kongress im November 2011 vorgestellt worden sind, und die ebenfalls hier bedeutsam sind:

Cecil und Lavelle (2011).

Cecil und Lavelle (2011) haben in der Zeit vom 11. Juli 1991 und 29. Sept 2010 insgesamt 1832 HCV-Patienten durchschnittlich 7,25 Jahre beobachtet (beobachtet ab Diagnose). In dieser Kohorte wurden sowohl unbehandelte Patienten (1247) als auch behandelte Patienten (585, davon erreichten 226 SVR und 359 kein SVR) betrachtet. In einer multivariaten Analyse wurde ein erheblicher Einfluss von Erreichen von SVR auf das Überleben festgestellt (HR 0,32). In einer Kaplan-Meier-Analyse wurden Patienten mit SVR verglichen mit Patienten ohne SVR (Abbildung 3).

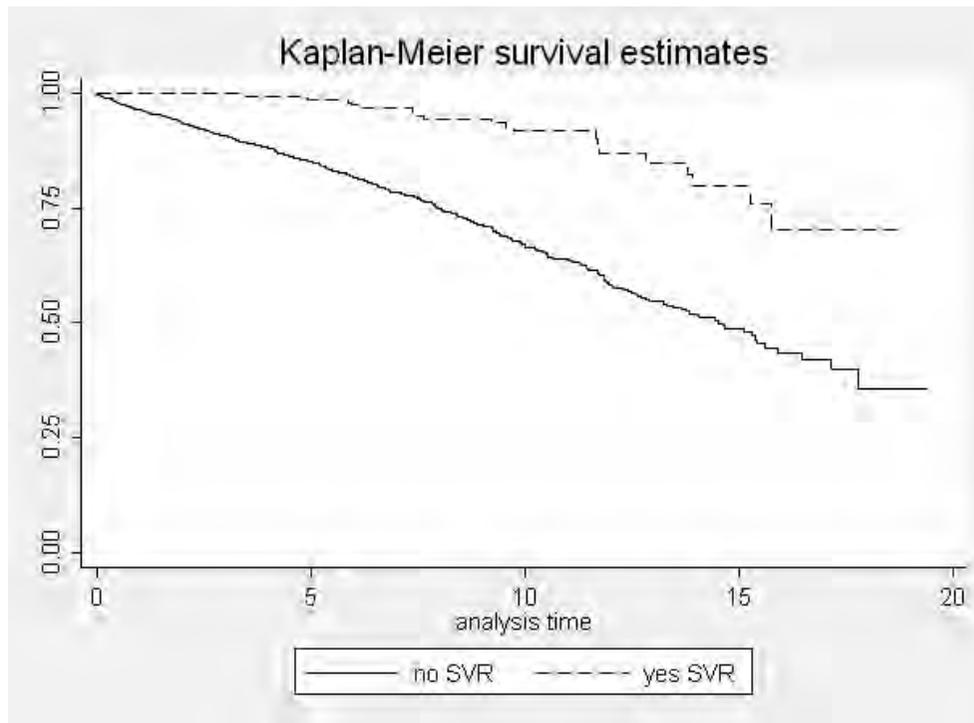


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Cecil / Lavelle (2011)

Die Autoren gelangen zu dem Schluss, dass eine erfolgreiche antivirale Therapie (im Sinne Erreichen eines SVR) mit einem signifikant verbesserten Überleben verknüpft ist. Diese Studie ist insbesondere deshalb von Bedeutung als sie zusätzlich zu den von IQWiG festgestellten Studientypen

(einarmige Nachbeobachtungen von Patienten mit SVR oder Vergleich von behandelten Patienten mit vs. behandelte Patienten ohne SVR) noch einen dritten Studientyp hinzufügt, nämlich den Vergleich von behandelten (mit/ohne SVR) und unbehandelten Patienten. Die Autoren weisen darauf hin, dass behandelte Patienten, deren Therapie gescheitert ist (kein SVR), eine ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeit haben wie unbehandelte Patienten.

Ebenfalls Gesamtüberleben im Zusammenhang mit SVR betrachten **van der Meer et al (2011)**. Betrachtet wird eine multi-nationale multizentrische Kohorte mit 529 Patienten (mediane Beobachtung 7,7 Jahre, Einschluss ab erster Interferon-basierter Behandlung in den Jahren 1990 bis 2003, bei Einschluss fortgeschrittene Fibrose). Die Studie schließt ausschließlich behandelte Patienten ein und vergleicht Patienten mit SVR (SVR) vs. Patienten ohne SVR (NR); es handelt sich also um eine weitere Studie mit einem von IQWiG bereits berücksichtigten Design. Allerdings wird in diesem Fall nicht nur das Auftreten von HCC betrachtet, sondern auch die Mortalität.

191 Patienten (36,1%) haben SVR erreicht; 73,9% der Patienten haben nicht auf die Behandlung angesprochen.

Folgende 10-Jahres-Raten von mit der Hepatitis C in Verknüpfung stehenden Ereignissen wurden beobachtet (95% CI):

Leberversagen: SVR: 2,4% (0,0-5,2), NR: 31,7% (25,9-37,5)

Hepatozelluläres Karzinom: SVR: 5,3% (0,9-9,7), NR: 23,1% (17,7-28,5)

Leberbezogene Mortalität: SVR: 2,1% (0,0-4,5), NR: 27,5% (21,7-33,3)

Gesamt mortalität: SVR: 9,8% (3,0-16,6), NR: 23,0% (17,6-28,4)

Mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen SVR und verbessertem Überleben gezeigt (Hazard Ratio NR vs. SVR 3,2, 1,6-6,1, $p < 0,001$) (vgl. Abbildung 4).

Hazard Ratio of NR vs. SVR

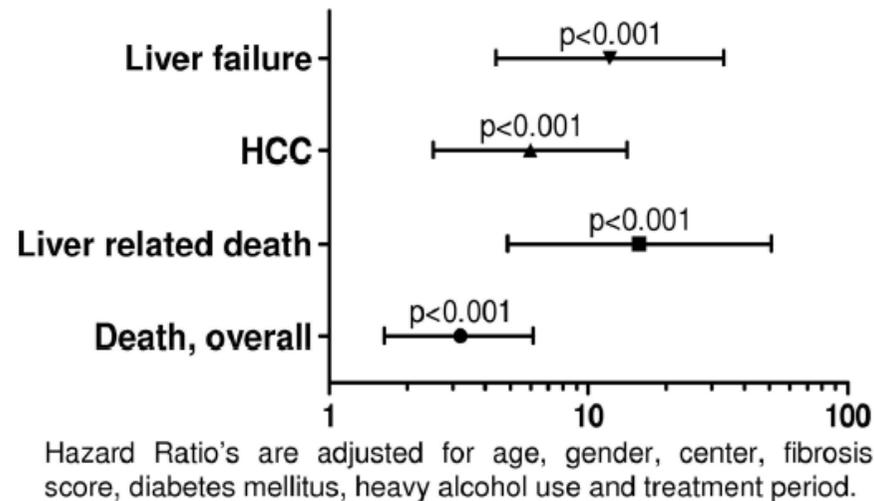


Abbildung 4: Ergebnisse von van der Meer et al (2011)

Die von van der Meer et al (2011) gemessenen Werte zum unterschiedlichen Auftreten von HCC in behandelten Patienten mit und ohne SVR bewegen sich in der Größenordnung der von IQWiG festgestellten Werte. Als prospektive multi-zentrische Studie mit im Vergleich zu den in der Metaanalyse von Singal et al (2010) eingeschlossenen Studien relativ großer Zahl an Patienten würde diese Studie einen weiteren Beitrag zur Sicherheit der Ergebnisse dieser Metaanalyse leisten; der dramatische Effekt auf HCC wird bestätigt.

Die neu gefundenen Arbeiten sowie die bereits präsentierten Arbeiten von Cecil und Lavelle (2011) sowie von van der Meer et al (2011) erlauben es also die Aussagen von IQWiG zu erweitern. Insofern ist die bereits bei Janssen Cilag (2011c) getroffene Schlussfolgerung hier nochmals zu bekräftigen.

	<p>gen: Insbesondere wird der von IQWiG schon bestätigte Effekt auf die Verminderung von HCC bestätigt. Zudem zeigt sich auch hier ein deutlicher Effekt auf die Gesamtmortalität. Insbesondere besteht auch aus dieser Perspektive kein Grund, einen Effekt von Erreichen von SVR auf die Gesamtmortalität zu negieren.</p>	
Janssen Cilag	<p>Beteiligung von Patienten und Experten</p> <p>Nach § 139a Abs. 5 SGB V hat das IQWiG in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Sachverständigen der medizinischen, pharmazeutischen und gesundheitsökonomischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch Kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Kritisch ist hier anzumerken, dass in die Bewertung von Telaprevir nur eine einzelner Experte eingebunden war (IQWiG 2012, S. 108f.). Generell ist es sachgerecht, sich hier auf ein Expertenpanel zu stützen, um eine größere Bandbreite an Einschätzungen in die Bewertung bzw. deren Begleitung einfließen zu lassen und die Gefahr von Bias zu vermeiden.</p> <p>Die Expertise von Patientenvertretern ist in die Bewertung gar nicht eingeflossen (IQWiG 2012, S. 110). Insofern konnte die direkte Erfahrung von Patienten nichts zur Einschätzung des IQWiG zur Patientenrelevanz von Endpunkten (insbesondere SVR und Therapiezeitverkürzung) beitragen. Es ist daher fraglich, auf welcher Basis diese Einschätzungen zustande gekommen sind und ob sie noch aufrechtzuerhalten gewesen wären, wenn sich Patientenvertreter geäußert hätten. Das gilt insbesondere für die Relevanz der Therapiezeitverkürzung, die in der vorangegangenen Nutzenbewertung des ebenfalls in der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 angesiedelten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Boceprevir kein Gegenstand war (IQWiG 2011b).</p> <p>Um diesen Mangel zu beheben, sollte sich der Gemeinsame Bundesausschuss vor seiner Beschlussfassung intensiv mit der Einschätzung von Patientenvertretern zu dem Therapiefeld chronische Hepatitis C vom Genotyp 1 im allgemeinen und er Therapie mit Telaprevir im speziellen auseinandersetzen.</p>	<p>Die Beteiligung von Patientenvertreterinnen oder Patientenvertretern ist in der Geschäftsordnung des G-BA geregelt. § 3 Abs. 4 Satz 1:</p> <p>An den Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nehmen die für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen nach § 140f Abs. 2 SGB V benannten sachkundigen Personen (Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter) ohne Stimmrecht teil; bei der Beschlussfassung dürfen sie anwesend sein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	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 beige-fügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 71, Mitte	Jansen Cilag	<p>Ausschluss der REALIZE-Studie und PROVE-3-Studie (Relaps-Patienten ohne Zirrhose)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für die Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose erkennt das IQWiG die REALIZE-Studie (VX-950-TiDP24-C216) nicht als Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens an. Auf S. 71 seines Reports schreibt das IQWiG: „Die vom pU eingeschlossene Studie REALIZE (VX 950-TiDP24-C216) mit der festen Behandlungsdauer von 48 Wochen ist aus Sicht des Instituts ebenfalls nicht einzuschließen. Grund hierfür ist wiederum der zu geringe Anteil von Patienten, der zulassungskonform behandelt wurde.“ (IQWiG 2012, S. 71). Das IQWiG verweist darauf, dass in diesem Arm der REALIZE-Studie in der Subgruppe der Relaps-Patienten nur ca. 35% der Relaps-Patienten zulassungskonform behandelt worden sind, was unterhalb eines vom IQWiG mit 80% festgelegten Schwellenwertes ist. Aus gleichem Grund schließt das IQWiG die Studie PROVE 3 (VX06-950-106) aus; dort seien nur 67% der Relaps-Patienten zulassungskonform behandelt worden (IQWiG 2012, S. 71) Den Schwellenwert 80% legt das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden Version 4.0 auf S. 115 unter der Überschrift „Kriterien zum Einschluss von Studien“ fest. Dort heißt es: „Für das Einschlusskriterium bezüglich Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist“ (IQWiG 2011a, S. 115).</p> <p>Wie unter dem Punkt „Gleichbehandlung zwischen Boceprevir und Telaprevir“ in dieser Stellungnahme (allgemeine Anmerkungen) ausgeführt, prüft damit das IQWiG rein formal entlang des 80%-Schwellenwertes, ob der relevante REALIZE-Studienarm bzw. PROVE-3-Studienarm für den Zusatznutzennachweis in der Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose herangezogen werden kann. Das IQWiG prüft nicht weitergehend sachlich, ob die Unterschiede zwischen dem in</p>	Hierzu s. o. bei Gleichbehandlung Boceprevir- / Telaprevir-Bewertung:

	<p>REALIZE bzw. PROVE-3 untersuchten Therapieschema und dem zugelassenen Therapieschema für Relaps-Patienten ohne Zirrhose dergestalt sind, dass der Einschluss in die Nutzenbewertung akzeptabel ist. Eine Grundlage für die sachliche Prüfung der Anwendbarkeit der REALIZE-bzw. PROVE-3-Studie für die Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose bieten die Ausführungen auf S. 45f. in den Allgemeinen Methoden Version 4.0 des IQWiG (unter der Überschrift „Stellenwert des Zulassungsstatus“). Dort schreibt IQWiG: „Daher wird für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden.“ (IQWiG 2011a, S. 46). Diese Prüfung wurde offensichtlich vom IQWiG weder für REALIZE noch für PROVE-3 durchgeführt.</p> <p>Im Falle der Nutzenbewertung von Boceprevir hat das IQWiG für die Studien SPRINT-2 und RESPOND-2 eine solche Prüfung zumindest implizit jeweils vorgenommen und ist jeweils zu dem Schluss gekommen, dass die Abweichungen zwischen Behandlungsschema in Studie und Zulassung akzeptabel seien, so dass beide Studie einzuschließen seien.</p> <p>In der SPRINT-2-Studie wurden nur die Frühresponder (28 Wochen Gesamttherapiedauer) zulassungskonform behandelt; die Spätresponder wurden hingegen nicht zulassungskonform behandelt (zu kurze Boceprevir-Gabe). Laut Dossier zu Boceprevir waren in der SPRINT-2-Studie 44% der Patienten Frühresponder und konnten verkürzt behandelt werden (MSD 2011b, S. 13). D.h. 56% der Patienten wurden mit einem nicht zulassungskonformen Therapieschema behandelt.</p> <p>In der RESPOND-2-Studie waren im relevanten RGT-Arm 46% Frühresponder und konnten eine im Vergleich zum zugelassenen Therapieschema verkürzte Therapie in Anspruch nehmen (Bacon et al. 2011); d.h. nur 54% der Patienten sind zulassungskonform behandelt worden.</p> <p>Beide Studien lassen also – so IQWiG zumindest implizit -, obwohl fast die Hälfte oder mehr als die Hälfte der außerhalb des Zulassungsstatus behandelt worden ist, Aussagen über Patienten zu, die zulassungskonform behandelt worden sind. Das IQWiG nennt in der Nutzenbewertung von Boceprevir keine detaillierten Gründe, warum beide Studien akzeptabel sind. In den Allgemeinen Methoden wird als Kriterium für die Akzeptanz von Studien genannt, dass „hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung [...] beeinflusst werden“ (IQWiG 2011a, S. 46). Obwohl Berechnungen bzw. Begründungen hierfür nicht vorgelegt worden sind, ist davon auszugehen, dass dieses Kriterium</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>für das IQWiG das entscheidende bei Einschätzung dieser Studien war. Das IQWiG geht also davon aus, dass durch die Abweichungen zwischen SPRINT-2 bzw. RESPOND-2 und den zugelassenen Therapieschemata von Boceprevir die Effektschätzer nicht wesentlich beeinflusst werden.</p> <p>Es wird im Folgenden dargestellt, welcher Schluss zu ziehen ist, wenn diese sachliche Prüfung der „Akzeptabilität der Studienarme“ ebenfalls auf die REALIZE- und PROVE-3-Studie angewandt wird (wie es die im allgemeinen Teil der dargelegten Gründe der Gleichbehandlung zwingend verlangt). Dazu ist nochmals ein Blick auf die vom IQWiG akzeptierten Abweichungen im Falle der Boceprevir-Bewertung zu werfen (IQWiG 2011b, S. 39):</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose ist die vorgesehene Behandlungsdauer mit Boceprevir bei Spätrespondern länger als in der SPRINT-2-Studie.“ (S. 39). Die betroffenen Patienten werden also in der Studie 8 Wochen zu wenig mit Boceprevir behandelt. • „Bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose wird (in Abgrenzung zum RGT-Behandlungsschema der RESPOND-2-Studie) keine Verkürzung der Gesamttherapiedauer in der Zulassung empfohlen.“ (S. 39) Die betroffenen Patienten (Frühansprecher) werden in der Studie also 12 Wochen weniger mit der Kombination aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt als in der Zulassung vorgesehen. <p>Nähere Begründungen, gemäß der Allgemeinen Methoden 4.0, für die Akzeptanz beider Studien nennt das IQWiG nicht: Auf S. 41 wird der Unterschied im Falle von SPRINT-2 jedoch „als vernachlässigbar angenommen“, im Falle von RESPOND-2 „als vertretbar akzeptiert“.</p> <p>Im Falle von SPRINT-2 ist die Akzeptanz der Abweichung zum zugelassenen Behandlungsschema um so bemerkenswerter als es sich um eine Abweichung in der Dauer der Boceprevir-Behandlung handelt, der eigentlich zu bewertenden Medikation. In der Fachinformation von Victrelis® findet sich unter anderem der Hinweis auf das „zunehmende Risiko[.] für Nebenwirkungen unter Victrelis (insbesondere Anämie)“ mit Dauer der Victrelis®-Gabe (MSD 2011). Die European Medicines Agency (EMA) verweist in ihrem Assessment Report zu Victrelis® ebenfalls auf die „risks of prolonged exposure to tritherapy, notably anemia“ (EMA 2011a, S. 86). Es ist hier also, zumindest in Bezug auf Nebenwirkungen, von einer gravierenden und höchst relevanten Abweichung zwischen Studienergebnissen und tatsächlichem Zulassungsschema auszugehen mit dem Risiko, insbesondere relevante, durch die Boceprevir-Tripeltherapie getriebene unerwünschte Ereignisse zu übersehen. Die Effekt-</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>schätzer für entsprechende Schadenspotentiale von Boceprevir könnten erheblich unterschätzt sein.</p> <p>In Bezug auf die RESPOND-2-Studie weist das IQWiG selbst darauf hin, dass die zu kurze Behandlung von Frührespondern zu einer nicht adäquaten Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen geführt haben könnte: „Die Therapieverkürzung bei therapieerfahrenen Frührespondern in der RESPOND-2-Studie könnte zu einem Abfall an Interferon- und Ribavirin-basierten Nebenwirkungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geführt haben (z.B. Reduktion der Infektionen), der jedoch für die zulassungskonforme längere Behandlung nicht zutreffend wäre.“ (IQWiG 2011b, S. 48). Auch hier handelt es sich also – ausweislich der Darstellung des IQWiG selbst – um eine erhebliche Abweichung vom Zulassungsschema mit entsprechenden potentiellen Auswirkungen auf die Effektschätzer, die dann zu einer „akzeptablen“ Abweichung erklärt wird.</p> <p>Die European Medicines Agency (EMA) hat im EPAR zu Victrelis® desweiteren die Frage diskutiert, ob eine 36 Wochen-Therapie für therapieerfahrene Frühresponder ausreichend ist. Während dabei die Therapie über 32 Wochen mit Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin als ausreichend angesehen wird, zieht die EMA die Effektivität einer Gesamtbehandlungsdauer von nur insgesamt 36 Wochen in Zweifel: „Nonetheless, the likely equivalence of a 36 and a 48 week total duration of therapy in treatment experienced patients is not considered sufficiently demonstrated in the light of these outcomes, with all recorded relapses taking place in the shorter treatment duration arm“ (EMA 2011a, S. 83). Anders gesagt sieht die EMA hier also durchaus die Möglichkeit von veränderten Effektschätzern durch die Unterschiede in der betreffenden Boceprevir-Studie und dem Zulassungsschema.</p> <p>Das IQWiG sieht also, im Gegensatz zur EMA, in der Boceprevir-Nutzenbewertung sowohl deutliche Abweichungen in der Dauer der Gabe des neu zu untersuchenden Medikaments als auch in der Gabe der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin als soweit akzeptabel an, dass die Studien bzw. deren relevante Arme nicht auszuschließen sind, d.h. die Effektschätzer für patientenrelevante Endpunkte nicht erheblich verzerrt sind bzw. eine akzeptable Verzerrung vorliegt. Festzuhalten ist also, dass IQWiG bereit ist, sehr deutliche Abweichungen zwischen dem in der Studie verwendeten und dem zugelassenen Therapieschema als für die Nutzenbewertung vernachlässigbar zu akzeptieren. Diese Abweichungen müssen als sehr deutlich eingeschätzt werden, da sie aufgrund einer Einschätzung der Zulassungsbehörde zustande gekommen sind. Die EMA hätte Boceprevir auch entsprechend der in SPRINT-2 und RESPOND-2 angewandten Therapieschemata zulas-</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>sen können; offenbar hat sie aber das Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsprofil der verwendeten Therapieschemata als nicht akzeptabel eingeschätzt und sich zu einer Veränderung veranlasst gesehen. D.h. aber nichts anderes als dass die EMA von den tatsächlich zugelassenen Behandlungsschemata im Vergleich zu den Studienergebnissen andere Effektschätzer erwartet.</p> <p>Grundsätzlich ist die Vorgehensweise des IQWiG im Falle der frühen Nutzenbewertung von Boceprevir eine sachlich sinnvolle und der spezifischen Situation der frühen Nutzenbewertung angemessene. Zu diesem Zeitpunkt im Produktlebenszyklus liegen häufig nur die Zulassungsstudien als relevante Evidenzbasis vor; es ist aber nicht ausgeschlossen, dass die Zulassungsbehörde von den in den Zulassungsstudien untersuchten Therapieschemata abweicht; im Falle von Boceprevir ist dies bei allen vorliegenden Studien geschehen, im Falle von Telaprevir bei der REALIZE-Studie. Es wäre also dieser spezifischen Situation unangemessen, die in den Zulassungsstudien vorhandene Evidenz aufgrund eines strikt formalen Kriteriums ohne weitergehende sachliche Prüfung auszuschließen. Vielmehr ist genau zu prüfen, inwieweit die Zulassungsstudien doch Aussagen über die abweichend zugelassenen Therapieschemata ermöglichen.</p> <p>Diese Prüfung sollte, insbesondere wenn es sich um Wirkstoffe der gleichen Klasse handelt, auch gleiche Ergebnisse nach sich ziehen. Insofern ist</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ein Vergleich der Abweichungen von SPRINT-2 und RESPOND-2 zu den jeweiligen Therapieschemata mit den entsprechenden Abweichungen von REALIZE und PROVE-3 zu dem zugelassenen Therapieschema notwendig. 2. zu prüfen, ob der aus REALIZE und PROVE-3 für die Relaps-Patienten ohne Zirrhose ableitbare Effektschätzer aussagekräftig für das zugelassene Therapieschema ist. Hierbei ist insbesondere zu beachten, dass beide im responsegesteuerten Behandlungsschema für Relaps-Patienten enthaltene Arme (entweder 24 Wochen oder 48 Wochen Gesamttherapiedauer) zwar nicht in einer einzigen Studie kombiniert, aber jeweils separat in Einzelstudien getestet worden sind (24 Wochen in PROVE-3, 48 Wochen in REALIZE). Aus der Kombination der Evidenz aus beiden Studien lassen sich sinnvolle Aussagen über das zugelassene RGT-Schema ableiten. <p>Zu 1.: Die Abweichungen zwischen SPRINT-2, RESPOND-2, REALIZE und PROVE-3 und den jeweiligen zugelassenen Behandlungsschemata sind in Tabelle 1 gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die Abweichungen im Falle von REALIZE und PROVE-3 vergleichbar mit der im Falle von RESPOND-2 akzeptierten Abweichung ist. Während die Behandlungsdauer mit dem eigentlich zu bewertenden</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

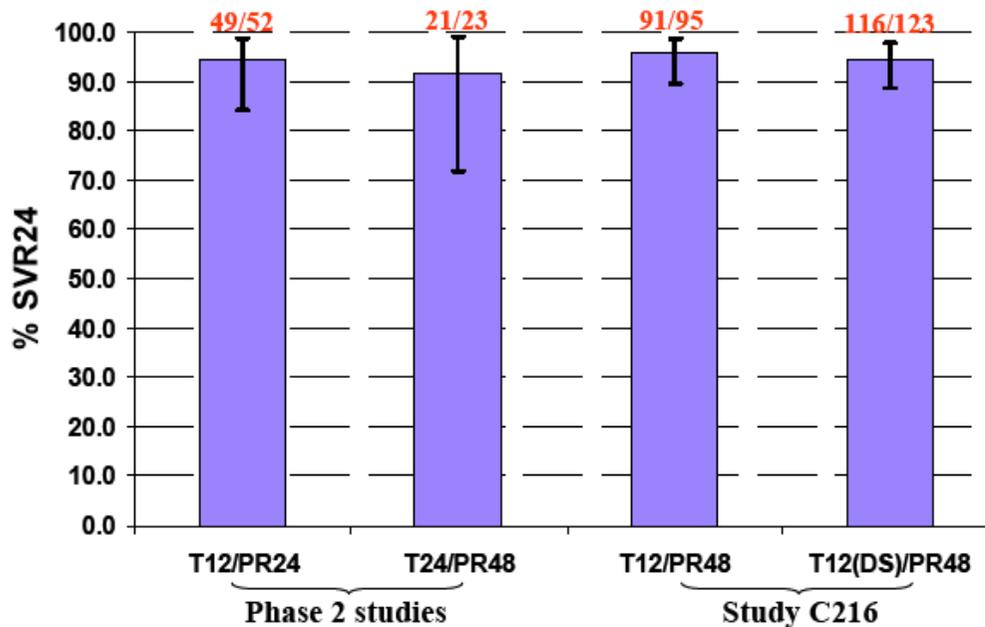
	<p>Arzneimittel (Telaprevir) in der REALIZE- und PROVE-3-Studie derjenigen in der Zulassung entspricht (12 Wochen), ist eine Abweichung hinsichtlich der Behandlungsdauer mit pegyliertem Interferon und Ribavirin alleine, also in der Gesamtbehandlungsdauer festzustellen: Frühansprecher (mit erreichtem eRVR) werden in der REALIZE-Studie zu lange behandelt; Spätansprecher (kein eRVR) werden in PROVE-3 zu kurz behandelt. Es handelt sich also nicht um eine kategorial zu den bei Boceprevir festgestellten Abweichungen verschiedene Abweichung. Wie oben ausgeführt äußert das IQWiG in einem Punkt sachliche Bedenken zur Abweichung der Behandlungsdauer in RESPOND-2 gegenüber dem tatsächlich zugelassenen Behandlungsschema: Das IQWiG befürchtet, dass relevante Schadenspotentiale durch die kürzere Behandlungsdauer unterschätzt werden. Das kann aber im Falle der Abweichung zwischen REALIZE und dem zugelassenen RGT-Schema offenkundig nicht der Fall sein; es ist in diesem Fall eher so, dass Schadenspotentiale zuungunsten der neuen Therapie überschätzt werden. Bei PROVE-3 würden die vom IQWiG in Bezug auf RESPOND-2 geäußerten Bedenken hingegen analog zutreffen. Allerdings lässt sich dies beheben, indem die REALIZE-Studie als Evidenz herangezogen wird.</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Studie	Population	Zugelassenes Schema	Akzeptiertes / vorgeschlagenes Schema aus Studie	Abweichung
SPRINT-2	Therapie-naiv ohne Zirrhose	RGT-Schema: Frühresponder: 4 Wochen Lead -in + 24 Wochen Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin Spätresponder: 4 Wochen Lead -in + 32 Wochen Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin + 12 Wochen pegyliertes Interferon alfa und Ribavirin	RGT-Schema: Frühresponder: 4 Wochen Lead – in + 24 Wochen Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin Spätresponder: 4 Wochen Lead –in + 24Wochen Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin + 20 Wochen pegyliertes Interferon alfa und Ribavirin	Spätresponder werden in der SPRINT-2 über 8 Wochen zu kurz mit Boceprevir behandelt
RESPOND-2	Therapie-erfahren ohne Zirrhose	Faktisches festes Behandlungsschema für Früh- und Spätresponder: 4 Wochen Lead – in + 32 Wochen Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin + 12 Wochen pegyliertes Interferon alfa und Ribavirin	RGT-Schema: Frühresponder: 4 Wochen Lead – in + 32 Wochen Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin Spätresponder: 4 Wochen Lead –in + 32 Wochen Boceprevir -Tripeltherapie + 12 Wochen pegyliertes Interferon alfa und Ribavirin	Frühresponder werden 12 Wochen zu wenig mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin alleine behandelt (zu kurze Gesamtbehandlungsdauer)
REALIZE	Therapieerfahren (Relaps) ohne Zirrhose	RGT-Schema: Patienten mit eRVR: 12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie gefolgt von 12 Wochen pegyliertes Interferon alfa + Ribavirin Patienten ohne eRVR: 12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie gefolgt von 36 Wochen pegyliertes Interferon alfa + Ribavirin	Festes Behandlungsschema: Alle Patienten: 12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie gefolgt von 36 Wochen pegyliertes Interferon alfa + Ribavirin (48 Wochen Gesamttherapiedauer)	Patienten mit eRVR werden 24 Wochen lang mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin zu lange behandelt.
PROVE 3	Therapieerfahrere (Relaps) ohne Zirrhose	RGT-Schema: Patienten mit eRVR: 12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie gefolgt von 12 Wochen pegyliertes Interferon alfa + Ribavirin Patienten ohne eRVR: 12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie gefolgt von 36 Wochen pegyliertes Interferon alfa + Ribavirin	Im T12PR24-Arm: Festes Behandlungsschema, alle Patienten werden mit 12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie gefolgt von 12 Wochen pegyliertes Interferon alfa + Ribavirin (24 Wochen Gesamttherapiedauer)	Patienten ohne eRVR werden 24 Wochen zu wenig mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt.

Tabelle 1: Vergleich von SPRINT-2, RESPOND-2 und REALIZE-, PROVE-3-Therapieschemata mit den zugelassenen Therapieschemata. Quellen: McHutchison et al. (2010), Bacon et al. (2011), Poordad et al (2011), Zeuzem et al. (2011), MSD (2011), Janssen Cilag (2011a), Janssen Cilag (2011b).

Insofern ergibt diese Gegenüberstellung, dass die für die REALIZE-Studie und die PROVE-3-Studie im Falle der Relaps-Population ohne Zirrhose festgestellte Abweichung des Studien-Therapieschemas vom zugelassenen Therapieschema mit den in der Boceprevir-Zusatznutzenbewertung **festgestellt**

	<p>Abweichungen vergleichbar sind und die dort akzeptierte Abweichung sachlich nicht aus dem Rahmen fällt. Eine Akzeptanz von REALIZE und PROVE-3 für Aussagen zum Zusatznutzen von Telaprevir in der Relaps-Population ohne Zirrhose ist aus dieser Perspektive also sinnvoll.</p> <p>Zu 2: Es stellt sich damit die Frage, ob die Effektschätzer für patientenrelevante Endpunkte durch die Abweichungen zwischen zugelassenem Therapieschema und dem Therapieschema in der Studie maßgeblich verzerrt sind. Zu betrachten sind hier die Effektschätzer hinsichtlich dem primären Nutzenparameter SVR sowie hinsichtlich relevanter Schadensparameter.</p> <p>Parameter SVR: Sowohl die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA in ihrem Report zu Incivek als auch die European Medicines Agency (EMA) in ihrem European Public Assessment Report zu Telaprevir (EMA 2011 b) haben sich ausführlich mit der Thematik auseinandergesetzt, ob für Relaps-Patienten mit frühem Ansprechen unter Telaprevir-Tripeltherapie (eRVR wird erreicht) bei Anwendung einer verkürzten Gesamtbehandlungsdauer vergleichbare SVR-Raten zu erwarten sind wie für Relaps-Patienten, die insgesamt über 48 Wochen behandelt werden (vgl. Abbildung 5) und daher ein responsegesteuertes Behandlungsschema sinnvoll sei. Dabei wurde unter anderem besonders berücksichtigt, dass neben der REALIZE-Studie Relaps-Patienten auch in der Phase-II-Studie PROVE 3 (hier insbesondere in einem 24-wöchigen Therapieschema mit 12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie gefolgt von 12 Wochen Therapie mit pegylierter Interferon alfa und Ribavirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Janssen Cilag 2011b) und in einer weiteren Phase-II-Studie (VX06-950-107) untersucht worden sind. Sowohl für die europäische Zulassungsbehörde EMA als auch die US-Zulassungsbehörde FDA waren die vorgelegten Daten beider Phase-II-Studien ausreichend, um entsprechenden Vorschlägen von response-gesteuerten Behandlungsschemata für vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose zuzustimmen (FDA 2011, EMA 2011b, S. 81ff.).</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



Prior relapsers with eRVR+

T12(DS)/PR48 is the treatment with 4-week delayed start of telaprevir. The Y-error bars are the 95% Fisher Exact Confidence Limits for each treatment group.

Abbildung 5: SVR-Raten von Relaps-Patienten mit eRVR im Vergleich. Quelle: FDA/Telaprevir Review Team (2011)

Um die vorgelegten Studiendaten zu unterstützen, wurde ergänzend ein „viral dynamic modeling“ durchgeführt. Die Ergebnisse des viral dynamic modeling zeigen, dass es für vorbehandelte Relaps-Patienten mit eRVR nicht sinnvoll ist, die Therapie über 24 Wochen hinaus fortzusetzen. Die Ergebnisse wurden von FDA-Reviewern bestätigt. Weiterhin wurde von der FDA eine „bridging data analysis“ von therapienaiven Patienten zur Unterstützung der RGT für vorbehandelte Relaps-Patienten durchgeführt (FDA/Telaprevir Review Team 2011)). Die FDA kommt zu dem Schluss, dass vorbehan-

	<p>delte Relaps-Patienten im gleichen Maße auf eine RGT ansprechen sollten wie therapienaive Patienten. Diese Analyse wurde der EMA übermittelt, und sie folgt in der CHMP-Opinion dieser Argumentation (EMA 2011b, S. 81ff.).</p> <p>Das bedeutet: Das 24-Wochen Therapieschema wurden von den Zulassungsbehörden als für Frühansprecher (erreichter eRVR) sinnvoll und die SVR-Raten im Vergleich zu einem 48-Wochen-Therapieschema nicht vermindert eingestuft. Insofern ist hier bei Betrachtung der REALIZE-Studie gerade nicht von einer relevanten Veränderung des Effektschätzers auszugehen, wenn man SVR in dieser Population betrachtet.</p> <p>In Bezug auf die Studie PROVE-3 ist noch folgender Aspekt zu beachten: Es ist zwar richtig, dass das responsegesteuerte Behandlungsschema für Relaps-Patienten ohne Zirrhose nicht in einer gesonderten Studie untersucht worden ist. Das zugelassene Therapieschema ist allerdings zusammengesetzt aus einem 24-Wochen Arm (12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie und 12 Wochen pegyliertes Interferon alfa zusammen mit Ribavirin alleine) und einem 48-Wochen-Arm (12 Wochen Telaprevir-Tripeltherapie und 36 Wochen pegyliertes Interferon alfa zusammen mit Ribavirin alleine). Beide Arme wurden getrennt in den Studien PROVE-3 (24 Wochen) und REALIZE (48 Wochen) untersucht. Die Zusammenschau beider Studien kann also wesentliche Erkenntnisse über das Nutzenpotential des responsegesteuerten Behandlungsschemas liefern.</p> <p>Bestätigt wird dies, wenn man den Vergleich des T12PR24-Arms der PROVE-3-Studie metaanalytisch mit dem T12PR48-Arm der REALIZE-Studie für die Relaps-Population kombiniert. Wie Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. zeigt sind die Effektschätzer nahezu identisch und es liegt keine Heterogenität vor. Insofern ist nicht zu erwarten, dass die Abweichung des Behandlungsschemas der REALIZE-Studie vom zugelassenen Therapieschema eine Verzerrung des Effektschätzers in Bezug auf SVR verursacht. Die Abweichung ist als akzeptabel anzunehmen; aus dieser Perspektive ist sowohl die REALIZE- als auch die PROVE-3-Studie für die Zusatznutzenbewertung des RGT-Schemas zur Behandlung von Relaps-Patienten ohne Zirrhose verwendbar.</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

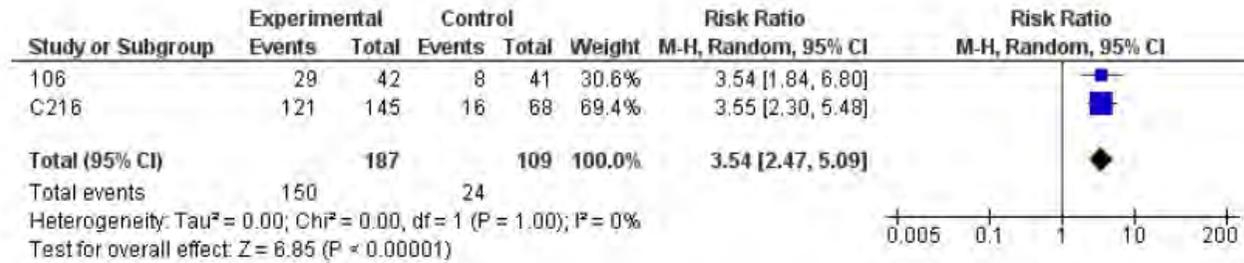


Abbildung 6: Metanalyse für den Endpunkt SVR in den Behandlungsarmen T12PR24 (106) und T12PR48 (C216) im Vergleich zum Kontrollarm der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Daten aus Janssen Cilag 2011b).

Abweichungen ergeben sich allerdings, wenn unerwünschte Ereignisse in beiden Studien für die Relaps-Populationen betrachtet werden (Abbildung 7; Daten für PROVE-3 aus ergänzenden Daten zum CSR der PROVE-3-Studie angehängt). Hier zeigt sich bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein Anstieg in der Telaprevir-Gruppe der REALIZE-Studie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, während in der PROVE-3-Studie ein Rückgang festzustellen ist. Das zeigt, dass bei tatsächlicher Prüfung des responsegesteuerten Behandlungsschemas bei Relaps-Patienten ohne Zirrhose weniger unerwünschte Ereignisse zu erwarten wären als in der REALIZE-Studie im T12PR48-Schema gezeigt.

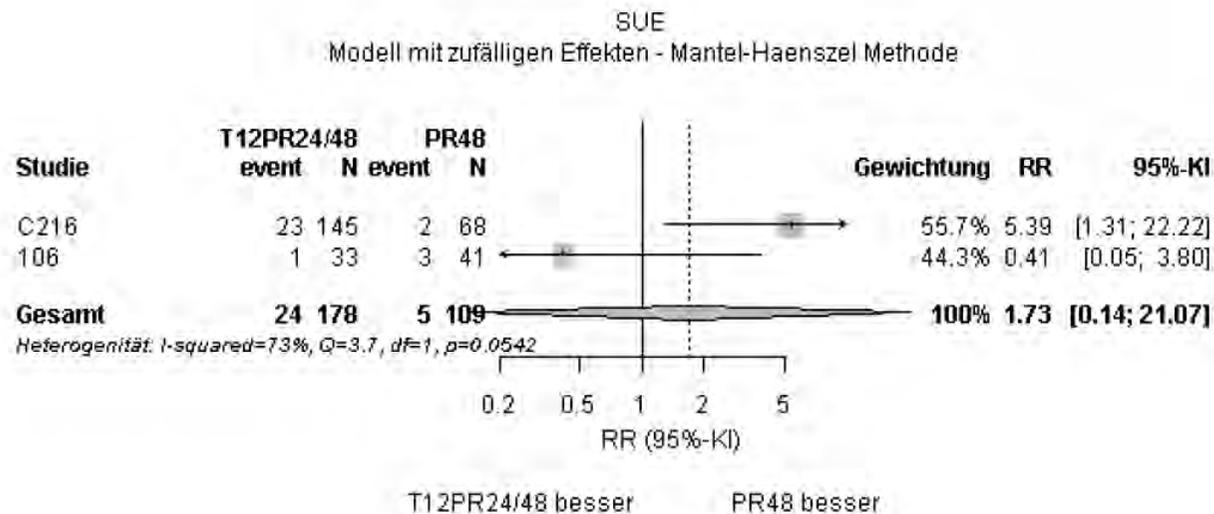


Abbildung 7: Metaanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse n den Behandlungsarmen T12PR24 (106; PROVE-3) und T12PR48 (C216; REALIZE), jeweils Relaps-Population im Vergleich zum Kontrollarm der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der obigen Metaanalyse ist keine Aussage über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in einem Telaprevir-RGT-Schema bei Relaps-Patienten ohne Zirrhose möglich. Wohl aber ist die Aussage möglich, dass man sich bei Berücksichtigung des in der REALIZE-Studie verwendeten Schemas auf der sicheren Seite befindet und keine relevanten Schadens-Potenziale übersieht, sondern diese eher überschätzt. Dies steht der Berücksichtigung im Rahmen der Nutzenbewertung allerdings nicht entgegen. Relevant für die Bewertung der Schadenspotenziale wäre die REALIZE-Studie, die mit größerem Gewicht in die Metaanalysen eingeht. Für die Nutzen-Seite (insbesondere SVR) können hingegen sowohl REALIZE als auch PROVE-3 genutzt werden.

Vorgeschlagene Änderung:

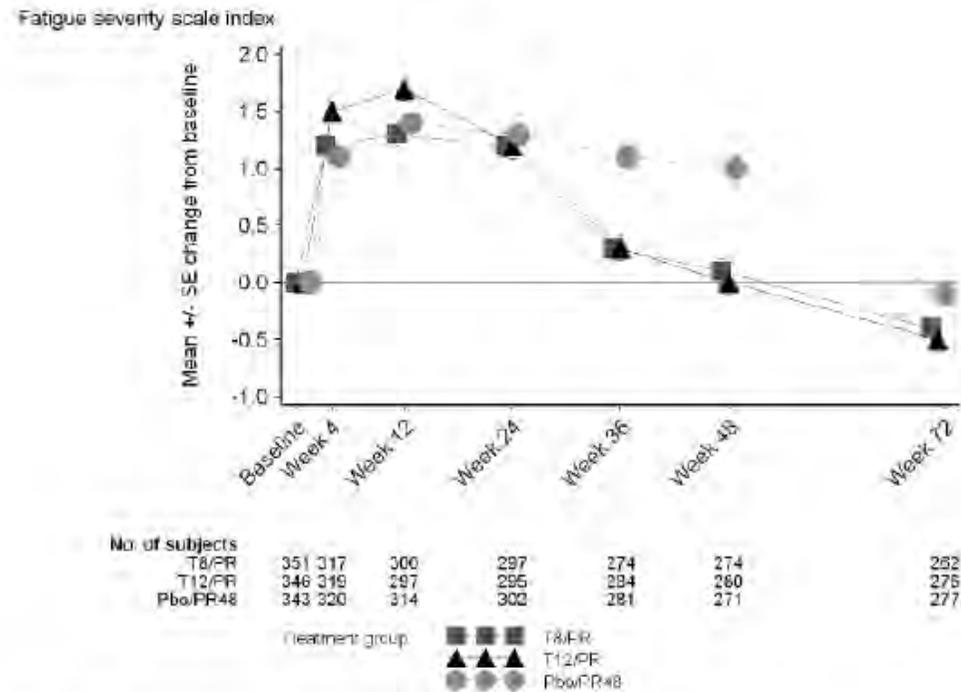
		Die Bewertung des Zusatznutzens von Telaprevir in der Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose findet auf Basis der Studien REALIZE und PROVE-3 statt. Die Abweichungen der in beiden Studien untersuchten Therapieschemata zum tatsächlichen für diese Population zugelassenen Therapieschema sind akzeptabel; die Gesamtschau beider Studien liefert relevante Erkenntnisse für das Nutzen-Schaden-Potential einer responsegesteuerten Therapie bei Relaps-Patienten ohne Zirrhose. Bei Unsicherheit auf der Schadensseite ist den Erkenntnissen aus der REALIZE-Studie der Vorrang zu geben.	
S.11 (Tabelle 1)	Janssen Cilag	<p>Aufteilung der therapienaiven Patientenpopulation</p> <p>Anmerkung</p> <p>Telaprevir ist laut Fachinformation Incivo® zugelassen für die Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1. Typischerweise, so auch in der Fachinformation Incivo®, wird diese Indikation in therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten unterteilt. Auf S. 11 (Tabelle 1) sowie dann durchgängig in den weiteren Ausführungen zur Nutzenbewertung führt das IQWiG für die therapienaive Population eine Unterteilung in therapienaive Patienten ohne Zirrhose und therapienaive Patienten mit Zirrhose ein.</p> <p>Diese Unterteilung beruht auf der Fachinformation, die für die Patienten mit Zirrhose eine anders (festes) Therapieschema empfiehlt als für therapienaive Patienten ohne Zirrhose. Zu beachten ist hier allerdings, dass die Fachinformation Incivo® eine Empfehlung für das feste Therapieschema ausspricht: „Bei allen Patienten mit Zirrhose wird auch bei nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 oder 12 eine zusätzliche Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin allein für weitere 36 Wochen mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen empfohlen“ (Janssen Cilag 2011b). Der Status einer Empfehlung bleibt im IQWiG-Bericht im weiteren unklar. An anderer Stelle (IQWiG 2012, S. 93) verweist das IQWiG darauf, dass „die Fachinformation Pegasys® lediglich eine Empfehlung“ ausspricht. An dieser Stelle geht es darum, inwiefern Non-Responder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr als 48 Wochen zu behandeln sind. In diesem Fall werden die Ausführungen in der Fachinformation als irrelevant bezeichnet, weil es sich nur um eine Empfehlung handelt.</p> <p>Wenn insofern der Aussage-Status der Fachinformation unklar bleibt, ist es nicht sinnvoll, die Population der therapienaiven Patienten mit Zirrhose gesondert auszuweisen. Das ist insofern auch nicht notwendig, als in der ADVANCE-Studie ein Effekt von Telaprevir auf therapienaive Patienten mit Zir-</p>	Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich therapienaive und therapieerfahrene

		<p>rhose gezeigt wird. Die SVR-Rate von 33% mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhöht sich unter Telaprevir auf 62% (Janssen Cilag 2011b).</p> <p>Vorgeschlagene Anmerkung:</p> <p>Die besondere Berücksichtigung der therapienaiven Patienten mit Zirrhose ist nicht zwingend erforderlich. Die Aussagen der ADVANCE-Studie lassen sich auch auf therapienaive Patienten mit Zirrhose übertragen.</p>	<p>Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapie-naiven Patienten betrachtet.
S. 9, Ko-infizierte Patienten S. 11, unten S. 66	Janssen Cilag	<p>Berücksichtigung der ko-infizierten (HIV bzw. HBV) Patienten</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG weist darauf hin, dass für Patienten, die mit dem HCV- und HIV bzw. dem HCV- und HBV-Virus koinfiziert sind keine Daten vorgelegt worden sind (S. 9) bzw. diese Patientengruppe aus der Bewertung ausgeschlossen worden sind und daher kein Zusatznutzen belegt sei (S. 11). Diese Vorgehensweise widerspricht – unabhängig von den Ausführungen im jeweiligen Dossier – derjenigen, die im Rahmen der Boceprevir-Nutzenbewertung gewählt wurde; dort wurde die Population der Patienten mit HCV- und HIV- bzw. HCV- und HBV-Koinfektion nicht weiter thematisiert (IQWiG 2011b). Aufgrund der im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme vorgebrachten Anmerkungen zur Gleichbehandlung zwischen der Boceprevir- und Telaprevir-Nutzenbewertung ist eine einheitliche Vorgehensweise zu wählen, die sich in diesem Fall an der im Rahmen der Boceprevir-Nutzenbewertung gewählten Vorgehensweise orientieren sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Patienten mit HCV- und HIV- bzw. HCV- und HBV-Koinfektion sind – analog zur Nutzenbewertung von Boceprevir – nicht gesondert zu thematisieren, sondern durch die Indikation chronische Hepatitis C vom Genotyp 1 und die daraus abgeleitete Population bzw. deren Teilgruppen bereits abgedeckt. Die Aussagen zum Zusatznutzen in diesen Teilpopulationen gelten auch für die Patienten mit HCV- und HIV- bzw. HCV- und HBV-Koinfektion.</p>	Hierzu s.o. bei Aufteilung der therapie-naiven Patientenpopulation (Stellungnahme Janssen Cilag)

<p>S. 5, 3. Absatz „Müdigkeit“</p> <p>S. 29f., Abschnitt zu „Müdigkeit (FSS)“</p>	<p>Janssen Cilag</p>	<p>Ergebnis zu Müdigkeit</p> <p>Anmerkung</p> <p>Der Parameter Müdigkeit (von IQWiG der Morbidität zugeordnet) wurde im Rahmen der ADVANCE-Studie in Form der Fatigue Severity Scale (FSS) gemessen; das IQWiG stuft dieses Instrument „als validierte[n] Fragebogen zur Erfassung der Symptomatik Müdigkeit“ und „als patientenrelevant“ (IQWiG 2012, S. 79) ein. Das IQWiG weist allerdings darauf hin, dass im Falle der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose für Müdigkeit zwar ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Telaprevir vorliegt, aufgrund der Größe des Effekts nicht von einem relevanten Ergebnis auszugehen sei (IQWiG 2012, S. 5). Hierbei wird auf die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedge's g) als ein allgemeines statistisches Maß der Relevanzbewertung zurückgegriffen, wobei die Irrelevanzschwelle bei -0,2 festgelegt wurde (entsprechend der Methoden des IQWiG muss das zum beobachteten Effekt gehörige Konfidenzintervall vollständig unterhalb dieser Irrelevanzschwelle liegen) (IQWiG 2012, S. 29f.).</p> <p>Als Mittelwertdifferenz zwischen der Therapie mit Telaprevir im responsegesteuerten Therapieschema und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt das IQWiG auf Basis der ADVANCE-Studie -0,3 [KI -0,58;-0,02] an; die standardisierter Mittelwertdifferenz beträgt -0,17 [KI -0,34; -0,01] (IQWiG 2012, S. 26). Da in letzterem Fall weder der Effekt an sich, noch das Konfidenzintervall unterhalb von -0,2 liegen, wird der Effekt für irrelevant erklärt, so dass sich in Bezug auf Müdigkeit kein Zusatznutzen für die Telaprevir-Therapie ergibt.</p> <p>Allerdings betrachtet das IQWiG Müdigkeit nur am Ende der Beobachtungszeit der Studie (Woche 72). Das ist der Bedeutung von Müdigkeit während der Therapie der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 unangemessen. Zunehmende Müdigkeit <u>während der Therapie</u> ist eine typische belastende und für Patienten relevante Begleiterscheinung. Insofern hatte Janssen Cilag bereits im Dossier betont, dass es im Falle der Müdigkeit (und anderer Parameter) um Müdigkeit „während der Behandlung bzw. unmittelbar im Anschluss an die Behandlung“ (Janssen-Cilag 2011b, S. 167) geht. Typischerweise (vgl. Abbildung 8) nimmt die Müdigkeit der Patienten bei Beginn der Behandlung deutlich und relevant zu und geht erst nach Beendigung der Therapie auf das Maß bei Beginn der Therapie oder darunter zurück. Es ist daher völlig im Rahmen der Erwartungen, dass kein signifikanter Unterschied am Ende der Therapie in Bezug auf den Endpunkt Müdigkeit festzustellen ist. Eine Bewertung</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

zu diesem Zeitpunkt ist unangemessen und spiegelt nicht die Relevanz für den Patienten wieder.



Quelle: (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010c), S. 29

Abbildung 8: Veränderung des Gesamtpunktwertes auf der FSS von Behandlungsbeginn (Baseline) über den Beobachtungszeitraum in der ADVANCE-Studie (Quelle: Janssen-Cilag 2011b, S. 169)

Es geht also um zusätzliche Morbiditätslast während der Therapie (analog der Belastung durch unerwünschte Ereignisse). Kann also **während der Therapie die Müdigkeit relevant vermindert werden, so stellt dies eine patientenrelevante Verringerung der Belastung durch die Therapie** dar. Eine ausschließliche Betrachtung eines Zeitpunktes (Woche 72) deutlich nach Ende der im Falle der

	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie normalerweise 48wöchigen Therapie kann diesen Effekt nicht erfassen. Aus diesem Grund hat Janssen Cilag im Modul 4a des Dossiers zu Telaprevir im Falle der ADVANCE-Studie nicht nur die Müdigkeitswerte zu Baseline und zu Woche 72 angegeben, sondern auch die Werte zu Woche 4, 12, 24 und 48 und auch einen Ansatz präsentiert, wie die gesamte Morbiditätslast durch Müdigkeit während der Therapie bzw. Unterschiede in der Morbiditätslast zu messen sind.</p> <p>Es bestehen zwei Möglichkeiten, die Belastung der Patienten durch Müdigkeit in den beiden relevanten Armen der ADVANCE-Studie (T12PR und Pbo/PR48) miteinander zu vergleichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es kann die Area under the Curve (AUC) für die Müdigkeitswerte berechnet werden. Die AUC stellt ein Maß für die Gesamtbelastung durch Müdigkeit in der Zeit von Baseline bis Woche 72 dar. Ein signifikanter Unterschied zwischen den AUCs in den beiden Behandlungsarmen ist dabei als Zusatznutzenkategorie interpretierbar. 2. Es wird nicht nur für den Messpunkt in Woche 72 eine standardisierte Mittelwertdifferenz gebildet und auf Relevanz hin betrachtet, sondern dies wird auch frühere Messpunkte getan. Ergebnisse sich signifikante und relevante Unterschiede so ist dies als Zusatznutzen interpretierbar. <p>Zu 1: Diesen Ansatz hat Janssen Cilag bereits im Modul 4A des Telaprevir-Dossiers vorgelegt. Dieser Ansatz jedoch vom IQWiG nicht betrachtet worden, eine Begründung dafür wird nicht gegeben. Tabelle 2 gibt die Ergebnisse nochmals wider.</p> <p>Die AUC im Telaprevir-Tripletherapie-Arm mit 12wöchiger Telaprevir-Behandlung und responsegesteuerter Therapie ist die AUC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um 25,3 [-41,09; -9,60] (p=0,002) niedriger. Das heißt in die Gesamtbelastung durch Müdigkeit ist im Falle von therapie-naiven Patienten mit Telaprevir-Tripeltherapie niedriger als mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Tabelle 2: Mixed-effects Modell zur Differenz der AUC-Schätzung für den FSS-Gesamtwert in der ADVANCE-Studie (Quelle: Janssen – Cilag 2011b, S. 170)</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Parameter	AUC-Schätzung	Standardfehler	95%-KI	p-Wert
AUC T8/PR	34,2	5,69	23,05; 45,37	<0,001
AUC T12/PR	38,5	5,67	27,41; 49,66	<0,001
AUC Pbo/PR48	63,9	5,68	52,75; 75,02	<0,001
AUC T8/PR – AUC Pbo/PR48	-29,7	8,04	-45,44; -13,90	<0,001
AUC T12/PR – AUC Pbo/PR48	-25,3	8,02	-41,09; -9,60	0,002
AUC T12/PR – AUC T8/PR	4,3	8,03	-11,43; 20,08	0,590

Quelle: (Vertex Pharmaceuticals Inc./Tibotec BVBA, 2010c), S. 30

Zu 2: Dieses Ergebnis bestätigt sich, wenn man die Unterschied für einzelne Messzeitpunkte während der Therapie betrachtet und deren Relevanz mit Hilfe einer standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) beurteilt .

Tabelle 3: Vergleich der Müdigkeit zwischen T12PR und PboPR48 in der ADVANCE-Studie

3. Messzeitpunkt (Woche)	4. MD [95%-KI]	5. p-Wert	6. SMD (Hedges' g) [95%-KI]	7. p-Wert
1. 24	2. 0 [-0,277; 0,277]	3. 1,000	4. 0 [-0,157; 0,157]	5. 1,000
6. 36	7. -0,8 [-1,095; -0,505]	8. < 0,001	9. -0,437 [-0,599; -0,274]	10. < 0,001
11. 48	12. -0,9 [-1,199; -0,601]	13. < 0,001	14. -0,490 [-0,655; -0,325]	15. < 0,001
16. 72	17. -0,3 [-0,579; -0,021]	18. 0,035	19. -0,174 [-0,336; -0,012]	20. 0,036

Tabelle 3 zeigt diesen Vergleich. Wie vom IQWiG ausgeführt, ergibt sich in Woche 72 ein zwar signifikanter, aber nicht relevanter Effekt. In Woche 36 und Woche 48 ergeben sich ebenfalls signifikante

		<p>Effekte zugunsten von Telaprevir, die jedoch auch noch relevant sind. Die jeweiligen Effekte und die korrespondierenden Konfidenzintervalle liegen in Woche 36 und 48 jeweils unterhalb der Schwelle von -0,2. Also wird in Woche 36 und 48 die Müdigkeit in der Telaprevir-Tripeltherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie signifikant und relevant vermindert.</p> <p>Auf Basis der Betrachtung der SMDs in Woche 36 und 48, aber auch auf Basis des Vergleichs der AUC ist daher der Telaprevir-Therapie bei therapienaiven nicht-zirrhatischen Patienten für den Parameter Müdigkeit ein Zusatznutzen zuzuschreiben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der AUC-Vergleich bzw. der Vergleich anhand von SMDs auch in Beobachtungszeitpunkten vor Woche 72 ist in der Nutzenbewertung zu ergänzen, so u.a. in Tabelle 13 (S. 50f.). Auf Basis dieser Vergleiche kann dann, wie oben ausgeführt, ein Zusatznutzen für Telaprevir bei den therapienaiven nicht-zirrhatischen Patienten beansprucht werden. Dieser Zusatznutzen basiert auf einer Studie, d.h. hinsichtlich Ergebnissicherheit kommt ihm ein Hinweis zu. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist als beträchtlich einzustufen. Insofern ist in Tabelle 13, S.50 unter dem Punkt Müdigkeit FSS in der Spalte „Ableitung des Ausmaßes“ ein „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ zu ergänzen.</p> <p>Dieser Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ist dann sowohl in Tabelle 14, S. 52, als auch in Tabelle 15, S. 53, als positiver Effekt zu ergänzen.</p>	
S. 71, unten	Janssen	<p>Einbeziehung der ILLUMINATE-Studie</p> <p>Anmerkung:</p> <p>IQWiG schreibt auf S. 71: „Die vom pU eingeschlossenen Studien ILLUMINATE (VX08-950-111) und VX 950 TiDP24-C208 sind aus Sicht des Instituts nicht einzuschließen, da sie Einschlusskriterium E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllen.“ Wie IQWiG weiter schreibt waren beide Studie „unterstützend präsentiert“ (S. 72), d.h. es wurde nicht der Anspruch erhoben, mit Hilfe dieser beiden Studien den Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Nichtsdestotrotz ist insbesondere die Studie ILLUMINATE von Bedeutung für die Nutzenbewertung von Telaprevir. ILLUMINATE ist geeignet, den Nutzen einer Therapiezeitverkürzung für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 zu belegen (s. dazu den folgenden Punkt Patientenrelevanz von Therapiezeitver-</p>	Hierzu s. o. bei „ Ergebnis zu Müdigkeit “

		<p>kürzung).</p> <p>Die ILLUMINATE-Studie (Sherman et al. 2011) randomisiert therapienaive Patienten, die eRVR erreicht haben, also die Therapiezeit verkürzen können, einem Arm mit 24 Wochen Gesamtbehandlung und einem Arm mit 48 Wochen Gesamtbehandlung zu. Die Effekte einer Therapiezeitverkürzung auf den Patienten können damit gemessen werden.</p> <p>Janssen Cilag hat im Modul 4A des Dossiers zu Telaprevir die ILLUMINATE-Studie extrahiert und als qualitativ hochwertige Studie mit niedrigem Verzerrungspotential bewertet. Das gilt auch für den Morbiditätsendpunkt Müdigkeit (gemessen mit der Fatigue Severity Scale), für den in die Analysen der beiden relevanten Studienarme die Werte von mehr als 90% der Patienten eingeflossen sind (Janssen Cilag 2011b).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die ILLUMINATE-Studie bietet relevante Informationen für die Frage nach der Patientenrelevanz einer Therapiezeitverkürzung. Sie ist daher für diese Fragestellung im Rahmen der Nutzenbewertung von Telaprevir zu berücksichtigen.</p>	
S. 67, unten	Janssen Cilag	<p>Patientenrelevanz der Therapiezeitverkürzung und Stellenwert von eRVR</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Janssen Cilag hatte in Modul 4A des Dossiers zu Telaprevir argumentiert, dass Therapiezeitverkürzung ein wesentlicher Aspekt des Zusatznutzens einer Telaprevir-Tripeltherapie ist. Mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin) ist bei chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 ausschließlich bei therapienaiven Patienten mit niedriger Viruslast und Virusfreiheit bereits in Woche 4 der Therapie (rapid virologic response=RVR) eine Therapiezeitverkürzung von 48 Wochen auf 24 Wochen möglich. Diese Möglichkeit betrifft damit nur einen kleinen Teil der Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 (ca. 10% der therapienaiven Patienten) (Nachweise bei Janssen Cilag 2011b).</p> <p>Die Therapie mit Telaprevir eröffnet einem großen Teil der therapienaiven Patienten wie auch einem großen Teil der Relaps-Patienten die Möglichkeit, die Therapie von standardmäßig 48 Wochen auf 24 Wochen zu verkürzen. Wesentlicher Steuerungsparameter ist dabei das Erreichen von extended rapid virologic response (eRVR), d.h. Virusfreiheit in Woche 4 und Woche 12 der Behandlung. Ist eRVR</p>	Hierzu s. o. bei „ Ergebnis zu Müdigkeit “

	<p>erreicht, so ist laut Fachinformation Incivo® die Therapiezeit auf insgesamt 24 Wochen (12 Wochen Telaprevir-Therapie in Verbindung mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin sowie weitere 12 Wochen pegyliertes Interferon alfa und Ribavirin alleine) zu verkürzen (ansonsten 48 Wochen Gesamttherapiedauer) (Janssen Cilag 2011a).</p> <p>Therapiezeitverkürzung an sich war in den klinischen Studien zu Telaprevir kein eigenständiger Endpunkt, der Anteil der Patienten, der unter Telaprevir-Therapie von Therapiezeitverkürzung profitiert aber durchaus feststellbar. Um die Therapiezeitverkürzung als wesentlicher Nutzenparameter dennoch einer Nutzenbewertung zugänglich zu machen, hatte Janssen Cilag den Endpunkt eRVR (und ergänzend RVR) in das Nutzenbewertungsdossier von Telaprevir eingeführt (Janssen Cilag 2011b). eRVR ist ein durch die Fachinformation Incivo® eindeutig definierter Steuerungsparameter, der bei therapienaiven Patienten wie auch Relaps-Patienten zu einer Therapiezeitverkürzung führt. Da von einer Patientenrelevanz der Therapiezeitverkürzung auszugehen ist und eine eindeutige Verknüpfung von eRVR zu Therapiezeitverkürzung durch den Zulassungsstatus von Incivo® gegeben ist, kommt dem Parameter eRVR der Status</p> <p>Das IQWiG argumentiert in seinem Bericht zur Nutzenbewertung von Telaprevir zu den Parameter RVR und eRVR folgendermaßen: „Aus Sicht des Instituts dienen diese Endpunkte lediglich der Steuerung der Therapiedauer, welche ihrerseits nicht per se patientenrelevant ist, da eine Verkürzung der Therapiedauer nicht automatisch zu einer Verminderung von Folgekomplikationen oder unerwünschten Ereignissen führen muss“ (IQWiG 2012, S. 67).</p> <p>Das bedeutet folgendes: Zentraler Punkt für das IQWiG ist hier die nicht vorhandene bzw. nicht nachgewiesene Patientenrelevanz von Therapiezeitverkürzungen für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1. Anders gesagt: Wird die Patientenrelevanz von Therapiezeitverkürzung anerkannt, so ist eRVR (bzw. RVR) als eindeutig damit verknüpfter Steuerungsparameter auch ein valider Endpunkt für die Nutzenbewertung von Telaprevir.</p> <p>Es ist also im folgenden zu betrachten, ob und inwiefern eine Therapiezeitverkürzung Patientenrelevanz aufweist. Dazu wird betrachtet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ist Therapiezeitverkürzung per se patientenrelevant? 2. Welche Argumente lassen sich aus der vorhandenen Literatur zur Patientenrelevanz von Therapiezeitverkürzung anführen? 	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>3. Welche Erkenntnisse lassen sich aus dem Telaprevir-Studienprogramm hierzu ableiten? Hier ist insbesondere die von Janssen Cilag im Dossier ergänzend präsentierte Studie ILLUMINATE von Relevanz.</p> <p>Zu 1: Die interferon-basierte Therapie der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 stellt unstreitig für den Patienten eine erhebliche Belastung dar, die mit erheblichen Einschränkungen verbunden ist. Einschränkungen betreffen häufig die Fähigkeit, am Arbeitsleben teilzuhaben sowie die persönliche Lebensführung. Hinzu kommt der intensive Betreuungsaufwand. Diese Einschränkungen kumuliert über ein gesamtes Jahr führen häufig dazu, dass Patienten die Therapie aufschieben bzw. ganz vor einer Therapie zurückschrecken. Die Verkürzung oder Vermeidung solcher Einschränkungen werden als so offensichtlich wahrgenommen, dass eine Therapiezeitverkürzung als Ziel in Therapie und Forschung akzeptiert ist. Vor diesem Hintergrund der per se-Vorteile einer Therapiezeitverkürzung ist es besonders bedauerlich, dass in die vorliegende Nutzenbewertung nicht das Urteil von Patienten eingeflossen ist (s.o.). Aus Sicht von Janssen Cilag ist es daher erforderlich, dies insbesondere diesen Punkt betreffend nachzuholen.</p> <p>Zu 2: Die Optimierung und damit auch die Verkürzung der Therapiezeit bei der Behandlung von chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 (aber auch andere Genotypen) ist ein wichtiges Forschungsthema. Insofern finden sich viele Untersuchungen, die analysieren, welche Gesamttherapiedauern unter Beibehaltung der mit der Standardtherapiedauer erreichten SVR-Ergebnisse optimal sind (vgl. z.B. Sarrazin et al. 2011). In diesen Untersuchungen wird allerdings meist angenommen, dass eine Therapiezeitverkürzung per se patientenrelevant ist, einen Vorteil für den Patienten darstellt und daher erstrebenswert ist, insofern lassen sich nur schwer Erkenntnisse über die per se-Vorteile einer Verkürzung hinaus ableiten.</p> <p>Mit einer Verkürzung der Therapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin hat sich kürzlich der HTA-Report von Hartwell et al. (2011) auseinandergesetzt. Hartwell et al. (2011) stützen ihre Bewertung auf 6 randomisiert kontrollierte Studien, 4 davon betreffen chronische Hepatitis C vom Genotyp 1, 2 davon vergleichen Gesamttherapiedauern von 48 Wochen und 24 Wochen miteinander. Auch in diesen Studien war der Fokus der Analyse die Gleichwertigkeit in den SVR-Raten zwischen den unterschiedlichen Therapieschemata. Insofern wurden weiterführende Unterschiede zwischen unterschiedliche langen Therapieschemata (unterschiedliche Häufigkeiten und Dauern bei unerwünschten Ereignissen, Lebensqualität, Morbidität) häufig nicht näher betrachtet bzw. nicht statistisch analysiert.</p>	
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>Dennoch finden Hartwell et al. (2011) einen Trend für eine geringere Inzidenz an unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die kürzer behandelt werden (in 3 Studien). In drei der Studien gab es einen Hinweis darauf, dass die kürzere Therapiedauer die Beendigung der Arzneimitteltherapie aufgrund von unerwünschten Wirkungen positiv beeinflusste. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Zwei andere Studien haben diesen Sachverhalt nicht statistisch überprüft. Die Arbeit von Yu et al. (2008) fand bei Genotyp-1-Patienten im Vergleich eines 48-Wochen- mit einem 24-Wochen-Therapieschema einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Therapiezeitverkürzung und der allgemeinen Abbruchrate (wegen unerwünschten Ereignissen und anderen Gründen). Liu et al. fanden bzgl. Verlust an Körpergewicht (> 10% des Ausgangsgewichts) einen günstigen Einfluss der Therapiezeitverkürzung, der auch statistisch signifikant war (19% vs. 30%, $p=0,03$). Yu et al. (2007) zeigten, dass auch die Häufigkeit der Alopezie signifikant durch eine verkürzte Therapiedauer vermindert werden konnte (20% vs. 49%, $p=0,001$) (Ergebnisse von Hartwell et al. 2011 berichtet).</p> <p>Zu 3: Einen genaueren Blick auf die Frage, ob mit einer Therapiezeitverkürzung patientenrelevante Vorteile einhergehen, erlaubt die ILLUMINATE-Studie (Sherman et al. 2011). Die Studie ILLUMINATE war Teil des Phase-3-Studienprogramms des Wirkstoffs Telaprevir. Sie hat nicht den Vergleich einer Telaprevir-Tripeltherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Gegenstand, sondern untersucht in einem randomisiert kontrollierten Design, ob für therapienaive Patienten, die berechtigt sind, die Therapiezeit zu verkürzen, die Ergebnisse, was SVR angeht, gleichwertig sind. Dazu werden Patienten, die unter Telaprevir-Tripeltherapie eRVR erreicht haben (eRVR+), zu einer Gesamttherapiedauer von 24 Wochen oder 48 Wochen randomisiert. In beiden Gruppen wurde als primärer Endpunkt SVR gemessen; verglichen wurden aber auch unerwünschte Ereignisse und der von IQWiG der Morbidität zugeordnete Parameter Müdigkeit gemessen mit der Fatigue Severity Scale (FSS). Die ILLUMINATE-Studie wurde im Dossier zu Telaprevir ergänzend zur eigentlichen Fragestellung (Vergleich von Telaprevir mit zweckmäßiger Vergleichstherapie) präsentiert; insofern liegen dem IQWiG und dem Gemeinsamen Bundesausschuss alle Details dieser Studie vor (Janssen Cilag 2011b).</p> <p>Ergebnis der ILLUMINATE-Studie war, dass eine Verkürzung der Therapiezeit auf 24 Wochen bei dazu berechtigten Patienten nicht zu einer Einschränkung der Chancen, SVR zu erreichen führt. Für die hier spezifische Fragestellung (Patientenrelevanz von Therapiezeitverkürzung) ist festzustellen: Die Häufigkeiten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in der ILLUMINATE Studie wurden für die Behandlungsgruppen</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

T12PR24 und T12PR48 (jeweils mit positivem eRVR-Ergebnis) und für T12PR24 und T12PR48 gesamt miteinander verglichen. Ziel ist es dabei zu zeigen, dass die kürzere Therapiedauer zu weniger Ereignissen führt und sich somit ein patientenrelevanter Vorteil für die Verkürzung der Gesamt-Behandlungsdauer ergibt. Die gleiche Vorgehensweise wurde exemplarisch für Inzidenz und Prävalenz von Anämien unter der Behandlung sowie für die Behandlungsgruppen T12PR24 und T12PR48 (eRVR positive Patienten) angewendet.

Tabelle 4: Vergleich der Arme T12PR24 eRVR+, T12PR48 eRVR+ und T12PR48 gesamt hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE, wenigstens 1 SUE) und Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE, permanenter Abbruch der gesamten Studienmedikation). Quelle: Janssen Cilag (2011b) und CSR ILLUMINATE

Endpunkt	Effektschätzer mit Konfidenzintervallen (RR [95% KI]), p-Wert				
	T12PR24 4 eRVR+ N=162	T12PR48 eRVR+ N=160	T12PR48 Subtotal N=278	T12PR24 vs. T12PR48 (eRVR+)	T12PR24 vs. T12PR48 (Subtotal)
SUE[#]	4	16	23	0,25 [0,08; 0,72], p=0,011	0,30 [0,11; 0,85], p=0,023
Therapieabbruch wegen UE^{##}	1	20	31	0,05 [0,01; 0,36], p=0,003	0,06 [0,01; 0,40], p=0,004

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Signifikante Unterschiede zwischen den Therapiedauern lassen sich in dieser Studie für die Häufigkeit von Therapieabbrüchen wegen UEs finden, diese treten bei der Dauer von 24 Wochen signifikant deutlich seltener auf mit RR=0,05 [0,01-0,36], p=0,003 (nur eRVR positive Patienten). Weiterhin ist der Unterschied in den Häufigkeiten von SUEs signifikant seltener

unter der 24 Wochen-Behandlung als unter der längeren Dauer: RR=0,25 [0,08-0,72], p=0,011 (nur eRVR positive Patienten).

Tabelle 5: Inzidenz und Prävalenz von Anämie im Zeitverlauf in der ILLUMINATE-Studie (Quelle: Janssen Cilag 2011b, ILLUMINATE CSR).

Endpunkt		Effektschätzer mit Konfidenzintervallen (RR [95% KI]), p-Wert				
		T12P R24 N=16 2	T12PR48 eRVR+ N=160	T12PR48 Subtotal N=278	T12PR24 vs. T12PR48 (eRVR+)	T12PR24 vs. T12PR48 (Subtotal)
Anämie						
Baseline bis Wo. 12	Inzidenz	62	59	92	1,04 [0,78; 1,38], p=0,796	1,16 [0,89; 1,50], p=0,268
	Prävalenz	62	59	92	1,04 [0,78; 1,38], p=0,796	1,16 [0,89; 1,50], p=0,268
Wo. 12 bis Wo. 24	Inzidenz	13	17	26	0,76 [0,38; 1,50], p=0,424	0,86 [0,45; 1,62], p=0,638
	Prävalenz	64	64	101	0,99 [0,75; 1,29], p=0,928	1,09 [0,85; 1,39], p=0,504
Wo. 24 bis Wo. 36	Inzidenz	0	2	3	0,20 [0,01; 4,08], p=0,294	0,24 [0,01; 4,71], p=0,351
	Prävalenz	14	48	79	0,29 [0,17; 0,50], p<0,001	0,30 [0,18; 0,52], p<0,001
Wo. 36 bis Wo. 48	Inzidenz	n.a.	3	5	n.a.	n.a.
	Prävalenz	n.a.	43	67	n.a.	n.a.
Safety Follow-up	Inzidenz	n.a.	0	0	n.a.	n.a.
	Prävalenz	n.a.	5	10	n.a.	n.a.

Tabelle 5 zeigt den Verlauf der Anämie-Inzidenz und -Prävalenz im Zeitverlauf. Der Verlauf der Anämie-Häufigkeit und -Prävalenz während der Behandlung lässt den Schluss zu, dass diese bei Beendigung der Medikation schnell zurückgehen und nach 24 Wochen signifikant seltener vorhanden sind, wenn die Therapie beendet ist, so dass hieraus ein deutlicher Hinweis für den Vorteil der kürzeren Therapiedauer abzuleiten ist.

Tabelle 6: Mittelwertdifferenz (MD) und Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) mit Grenzen der Konfidenzintervalle und p-Werten für Studie ILLUMINATE mit therapienaiven Patienten, Endpunkt Müdigkeit, für 5 Messzeitpunkte nach FSS-Skala (randomisierte Studienarme mit 24 und 48 Wochen Gesamtstudiendauer) (Quelle: Janssen Cilag 2011b)

Zeitpunkt (Wochen)	Anzahl Patienten T12P R24 eRV R+	Anzahl Patienten T12P R48 eRV R+	MW (±SD) T12PR 24eRV R+	MW (±SD) T12PR 48 eRVR +	MD [95%-KI]	p-Wert	SMD (Hedges'g) [95%-KI]	p-Wert
Baseline	161	159	3,1 (1,49)	3,2 (1,70)	-0,1 [-0,450; 0,250]	0,576	-0,062 [-0,282; 0,157]	0,577
4	161	153	4,4 (1,59)	4,4 (1,57)	0 [-0,350; 0,350]	1,000	0 [-0,221; 0,221]	1,000
12	154	155	4,8 (1,54)	4,8 (1,54)	0 [-0,343; 0,343]	1,000	0 [-0,223; 0,223]	1,000
24	158	154	4,7 (1,49)	4,5 (1,76)	0,2 [-0,162; 0,562]	0,279	0,122 [-0,100; 0,345]	0,280
48	148	141	2,6 (1,49)	4,0 (1,89)	-1,4 [-1,794; -1,006]	<0,001	-0,823 [-1,063; -0,583]	<0,001

	<p>Ebenfalls untersucht wurde der von IQWiG als zur Morbidität gehörige akzeptierte Parameter Müdigkeit (gemessen als FSS). In Tabelle 6 sind von Baseline bis Woche 48 für die hier relevanten Behandlungsarme der ILLUMINATE-Studie die FSS-Mittelwerte sowie die standardisierten Mittelwerte und deren Differenzen (vgl. dazu auch die Ausführungen zum Punkt „Müdigkeit“ in dieser Stellungnahme) angegeben sowie die korrespondierenden Konfidenzintervalle.</p> <p>In Bezug auf den Endpunkt Müdigkeit ist festzustellen, dass für die unterschiedlichen Behandlungsdauern während der ersten 24 Wochen für eRVR+-Patienten keine bzw. keine signifikanten Unterschiede bestehen, was nicht überraschend ist. Nach Beendigung der Medikation für die Patientengruppe mit 24 Wochen-Behandlung ergibt sich ein deutlicher und hochsignifikanter Vorteil für diese durch den schnellen Rückgang der Müdigkeit (Messzeitpunkt 48 Wochen). Im Zeitpunkt 48 Wochen zeigt sich zwischen beiden Armen ein signifikanter und relevanter Unterschied (gesamtes Konfidenzintervall liegt unterhalb des Schwellenwertes von -0,2).</p> <p>Aus der ILLUMINATE-Studie lassen sich also folgende Schlussfolgerungen ziehen: Für Patienten, die unter Telaprevir-Therapie eRVR+ erreichen, ergeben sich unter der Therapie mit Gesamtdauer von 24 Wochen im Vergleich zur Therapiedauer von 48 Wochen signifikante und relevante Vorteile hinsichtlich der Verringerung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, der Verringerung von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie im Morbiditätsparameter Müdigkeit. Entsprechend der Methodik der frühen Nutzenbewertung wären diese Ergebnisse als ein erheblicher Zusatznutzen zu interpretieren.</p> <p>Insofern lässt sich insbesondere unter Hinzuziehung der ILLUMINATE-Studie, aber auch unter Berücksichtigung der bisherigen Ergebnisse in der Literatur sowie der per se als patientenrelevant anzusehenden Vorteile einer Therapiezeitverkürzung, die Schlussfolgerung ziehen, dass eine Therapiezeitverkürzung für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 von 48 Wochen auf 24 Wochen patientenrelevant ist. Insofern ist dann der mit dieser Therapiezeitverkürzung verknüpfte Steuerungsparameter eRVR+ als Surrogat für die patientenrelevante Therapiezeitverkürzung zu akzeptieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Therapiezeitverkürzung von 48 Wochen auf 24 Wochen ist für Patienten mit chronischer Hepatitis C</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		vom Genotyp 1 patientenrelevant. Der damit eindeutig über die Fachinformation verknüpfte Steuerungsparameter eRVR (bzw. RVR) ist damit als Ersatzkennzeichen für die Therapiezeitverkürzung in der Nutzenbewertung von Telaprevir zu akzeptieren.	
S. 21ff., dort bisher nicht aufgenommen	Janssen Cilag	<p>Zusatznutzen aufgrund von Therapiezeitverkürzung in der therapienaiven Population und der Population der Relaps-Patienten</p> <p>Die Endpunkte RVR und eRVR, die als Ersatzkennzeichen für Therapiezeitverkürzung in die Nutzenbewertung eingeführt worden waren, sind vom IQWiG nicht akzeptiert worden. Als Grund wird hierfür nicht gegebener Patientenrelevanz der Therapiezeitverkürzung angeführt (IQWiG 2012). Da – wie im Vorabschnitt abgeleitet – Therapiezeitverkürzung patientenrelevant ist, kann auf Basis der RVR und eRVR-Werte Zusatznutzen für die relevanten Populationen abgeleitet werden. Wird in den relevanten Populationen ein deutlicher Effekt von Telaprevir-Tripeltherapie auf diese Parameter gezeigt, so ist davon auszugehen, dass Patienten signifikant häufiger von Therapiezeitverkürzung profitieren als Patienten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (soweit diese überhaupt dazu berechtigt sind). Um diesen Effekt aussagekräftiger zu machen, werden die absoluten Anteile der Patienten, die von Therapiezeitverkürzung profitieren, ebenfalls berichtet.</p> <p>Zunächst betrifft dies die Population der therapienaiven Patienten, die für eine Therapiezeitverkürzung im Rahmen eines responsegesteuerten Behandlungsschema geeignet ist. Führt man hier für den Parameter RVR mit den Werten aus den Studien ADVANCE und G60-A6 (Janssen Cilag 2011b, S. 179) eine Metaanalyse durch, so zeigt sich folgendes Bild (Abbildung 9):</p>	Hierzu s. o. bei „Ergebnis zu Müdigkeit“

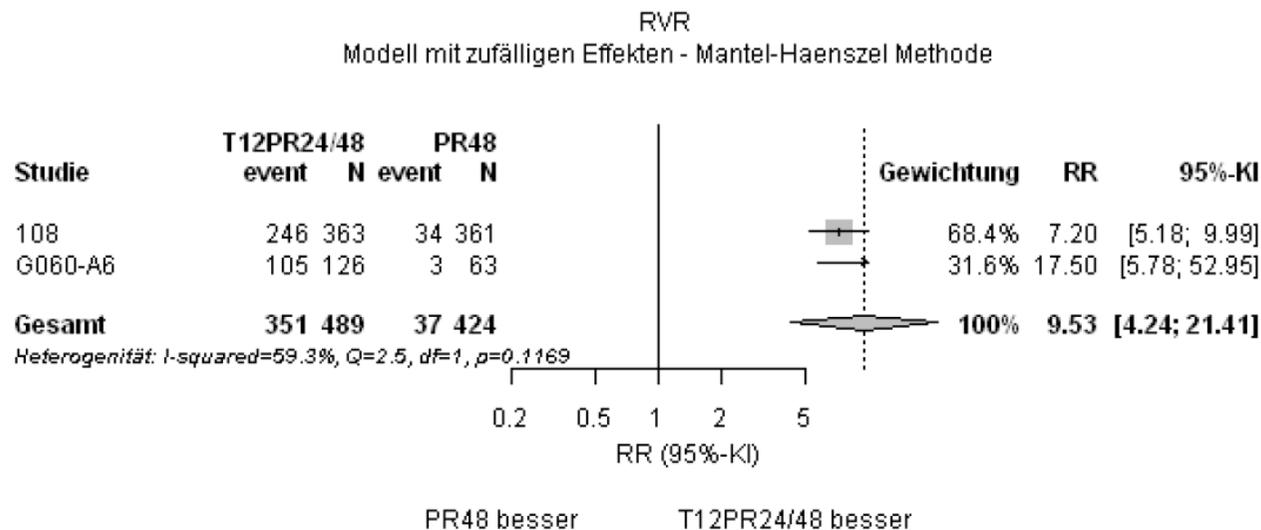


Abbildung 9: Metaanalyse für den Endpunkt RVR bei therapienaiven Patienten

Es zeigt sich in beiden Studien ein jeweils deutlicher, signifikanter und gleichgerichteter Effekt zugunsten von Telaprevir-Tripeltherapie, insofern kann von einem Beleg für einen Effekt ausgegangen werden. Allerdings ist die Heterogenität hoch; insofern ist es nicht sinnvoll für einen Gesamteffektschätzer auf beiden Studien zurückzugreifen. Sachgerecht ist es, hier auf die Studie mit dem größten Gewicht und der höchsten Ergebnissicherheit zurückzugreifen, also die ADVANCE-Studie.

Dieses Vorgehen sollte dann auch für die Betrachtung des Parameters eRVR beibehalten werden, da beide Parameter nebeneinander betrachtet werden müssen. Für den Parameter eRVR war für die ADVANCE-Studie im Dossier zu Telaprevir ein Effektschätzer in Form einer Odds Ratio von 16,07 [10,42;24,79] berichtet worden (Janssen Cilag 2011b, S. 196ff.), also ebenfalls ein sehr deutlicher und signifikanter Effekt zugunsten von Telaprevir. Beide Werte zeigen ein deutliche erhöhtes Potential bei therapienaiven Patienten unter Telaprevir die Therapiezeit patientenrelevant zu verkürzen.

Aussagekräftig wird dies allerdings nur bei einer gleichzeitigen Betrachtung der absoluten Werte wie in folgender Tabelle:

Tabelle 7: Patienten mit RVR+ und eRVR+ in der ADVANCE-Studie (Quelle: Janssen Cilag 2011b).

	Patienten mit Telaprevir-Tripel- Therapie (T12PR)	Patienten (Anteil) unter zweckmäßiger Vergleichstherapie
Gesamtpopulation	363	361
Patienten mit RVR+	246 (67,8%)	34 (9,4%)
Patienten mit eRVR+	213 (58,7%)	29 (8,0%)

Es wird deutlich, dass unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie maximal 9,4% der Patienten für eine Therapiezeitverkürzung in Frage kommen, während unter Telaprevir-Tripeltherapie tatsächlich 58,7% der Patienten die Therapiezeit verkürzen konnten. Insgesamt handelt es sich um einen deutlichen und signifikanten Unterschied, der über die Unterschiede in den hierfür relevanten Steuerungsparametern RVR und eRVR untermauert wird.

Für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 wird damit die Möglichkeit einer bisher nicht da gewesenen und patientenrelevanten Verminderung der mit einer interferon-basierten Therapie einhergehenden Belastungen. Der damit verbundene Zusatznutzen ist daher als erheblich zu klassifizieren; diesem Zusatznutzen kommt dabei Belegstatus zu.

Dieser Vorteil gilt auch für therapienaive Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast. Im Dossier zu Telaprevir war dazu bereits die in Abbildung 10 wiedergegebene Tabelle präsentiert worden, die zeigt, dass auch therapienaive Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast deutlicher als Patienten mit zweckmäßiger Vergleichstherapie von einer Therapiezeitverkürzung profitieren.

Tabelle 4-R: Frühes virologisches Ansprechen, Ausgangsviruslast und Therapiezeitverkürzungen unter Telaprevir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der ADVANCE-Studie

	Anzahl (Anteil) Patienten mit Tripel-Therapie T12/PR	Anzahl (Anteil) Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie Pbo/PR
Gesamtpopulation	363	361
Patienten mit eRVR+	213 (58,7%)	29 (8,0%)
Patienten mit RVR+	246 (67,8%)	34 (9,4%)
Patienten mit Viruslast zu Beginn der Behandlung <800.000 IU/ml	82 (23%)	82 (23%)
Patienten mit eRVR+	54 (65,9%)	23 (28,0%)
Patienten mit RVR+	69 (84,1%)	28 (34,1%)

Quelle: Zusatzanalyse zur ADVANCE-Studie

Abbildung 10: eRVR+ und RVR+ bei therapienaiven Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (Quelle: Janssen Cilag 2011b, S. 196).

Ebenfalls laut Fachinformation Incivo® berechtigt für eine Therapiezeitverkürzung um 24 Wochen ist die Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose. Steuerungsparameter ist hier ebenfalls das Erreichen von eRVR. Auswertungen zu den Steuerungsparametern eRVR und RVR wurden für diese Population im Dossier bereits auf Basis der Studien REALIZE und PROVE-3 präsentiert. Auch hier ergeben sich deutliche und signifikante Effekte zugunsten von Telaprevir (Janssen Cilag 2011b). Letztendlich aussagekräftig sind hier aber die absoluten Werte, zumal mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Verkürzung der Therapiedauer möglich ist, sondern die Therapiedauer für Relaps-Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie immer 48 Wochen beträgt.

Die absoluten Werte sind in folgender Tabelle gezeigt (entnommen aus Dossier):

		<p>Tabelle 8: Relaps-Patienten mit eRVR+ (Quelle: Janssen Cilag 2011b)</p> <table border="1" data-bbox="434 248 1751 609"> <tr> <td>VX06-950-106, Relapser</td> <td>42</td> <td>28</td> <td>66,7%</td> <td>41</td> <td>0</td> <td>n.a.</td> </tr> <tr> <td>VX-950-TiDP24-C216, Relapser</td> <td>145</td> <td>95</td> <td>65,5%</td> <td>68</td> <td>2</td> <td>2,9%</td> </tr> <tr> <td>Summe (gepoolte Ergebnisse, Relapser)</td> <td>187</td> <td>123</td> <td>65,8%</td> <td>109</td> <td>2</td> <td>1,8%</td> </tr> </table> <p>Insofern profitieren auch Relaps-Patienten in erheblichem Ausmaß von einer Therapiezeitverkürzung unter Incivo® und auch hier ist ein erheblicher Zusatznutzen zu beanspruchen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Ausführungen zum Nutzenparameter Therapiezeitverkürzung und die damit verknüpften Endpunkte RVR und eRVR sind in den Bewertungsbericht aufzunehmen. Aufgrund der vorangehenden Ausführungen ist für die Population der therapienaiven Patienten ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund von Therapiezeitverkürzung auszusprechen; das gilt auch für die Patientenpopulation mit niedriger Ausgangsviruslast. Für die Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose ergibt sich ebenfalls ein Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	VX06-950-106, Relapser	42	28	66,7%	41	0	n.a.	VX-950-TiDP24-C216, Relapser	145	95	65,5%	68	2	2,9%	Summe (gepoolte Ergebnisse, Relapser)	187	123	65,8%	109	2	1,8%	
VX06-950-106, Relapser	42	28	66,7%	41	0	n.a.																		
VX-950-TiDP24-C216, Relapser	145	95	65,5%	68	2	2,9%																		
Summe (gepoolte Ergebnisse, Relapser)	187	123	65,8%	109	2	1,8%																		
S. 36f., unten	Janssen Cilag	<p>Effektschätzer für den Endpunkt SVR für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast</p> <p>Anmerkung</p> <p>Für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast führt das IQWiG für den Endpunkt SVR eine Metaanalyse mit Werten aus den Studien ADVANCE und G060-A6 durch. Aufgrund hoher Heterogenität berechnet IQWiG keinen Gesamteffektschätzer, schließt aber aufgrund gleichgerichteter signifikanter Ergebnisse in den beiden Einzelstudien auf einen Beleg für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (IQWiG 2012, S. 36f.).</p>	Zu Subgruppen s.o. bei bei „ Aufteilung der therapienaiven Patientenpopulation “, darüber hinaus wirkt sich die Stellungnahme nicht auf die Gesamtbewertung																					

		<p>Die Aussage „nicht quantifizierbar“ ergibt sich aus dem vom IQWiG für den Endpunkt SVR angenommenen Status als ausreichend valide, aber nicht formal valide. Da allerdings dieser Status für den Endpunkt SVR nicht aufrecht zu erhalten ist und von einem validen Endpunkt und damit quantifizierbaren Zusatznutzen auszugehen ist, ergibt sich die Notwendigkeit, für therapienaive Patienten mit hoher Ausgangsviruslast einen Gesamteffektschätzer zu bestimmen. Hier sollte analog zum Endpunkt Rash (IQWiG 2012, S. 32f.) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose vorgegangen werden. Im Falle von Rash zieht das IQWiG die Studie mit der höchsten Ergebnissicherheit (ADVANCE) heran. Für den Endpunkt SVR bei therapienaiven Patienten mit hoher Ausgangsviruslast ist die Studie mit dem größten Gewicht und der höheren Ergebnissicherheit in der Metaanalyse die ADVANCE-Studie. Ihr Effektschätzer und das korrespondierende Konfidenzintervall sollten daher als Gesamteffektschätzer für den Endpunkt SVR herangezogen werden (RR=2,03 [1,72;2,41]). Auf dieser Basis ist dann ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Der Gesamteffektschätzer für den Endpunkt SVR in der Population therapienaive Patienten mit hoher Ausgangsviruslast ist RR=2,03 [1,72;2,41]. Der in den folgenden Ausführungen daraus abzuleitende Zusatznutzen ist ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>zum Ausmaß des Zusatznutzens aus.</p>
<p>S. 34f., Infektionen, S. 51 (Tabelle 13)</p>	<p>Janssen Cilag</p>	<p>Zusatznutzen aufgrund von Verringerung von Infektionen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG betrachtet als eines der besonderen unerwünschten Ereignisse die während der Therapie auftretenden Infektionen. Aus einer Metaanalyse der Infektionsraten der Studien ADVANCE und G060-A6 ergibt sich ein relatives Risiko von 0,79 [0,66;0,94] zugunsten von Telaprevir-Tripeltherapie. D.h. unter Telaprevir-Tripeltherapie sind Infektionen bei therapienaiven Patienten signifikant vermindert, absolut wird das Infektionsrisiko von 39% auf 31% verringert. Das IQWiG erklärt allerdings diesen Unterschied für irrelevant, weil keine schwerwiegenden Ereignisse betroffen sind und das obere Ende des Konfidenzintervalls über dem vom IQWiG in der Ticagrelor-Nutzenbewertung festgelegten Schwellenwert von 0,9 liegt.</p> <p>Dieser Vorgehensweise ist nicht zuzustimmen. Bei den im Rahmen der Ticagrelor-Nutzenbewertung vorgeschlagenen Schwellenwerten für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens handelt es sich nicht um eine konsentrierte Methode. Insofern stellt der der Schwellenwert von 0,9 hier keinen</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzen-</p>

	<p>zwingenden formalen Ansatzpunkt für die Bewertung des Nutzens im genannten Endpunkt als geringfügig dar.</p> <p>Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sieht in § 5 (7) einen mindesten geringen Zusatznutzen dann gegeben, wenn es zu einer relevanten und nicht nur geringfügigen Vermeidung von Nebenwirkungen während der Therapie kommt. Es ist daher die Frage zu stellen, welche Relevanz Infektionen im Rahmen der Hepatitis C-Therapie aufweisen. Gemäss der aktuellen Leitlinien stellen floride Infektionen eine mögliche Therapieeinschränkung bei der dualen Therapie dar (Sarrazin et al. 2010). Die Tatsache, dass das IQWiG dieses unerwünschte Ereignis als besonders betrachtenswert herausgestellt hat, zeigt zudem die Relevanz der Infektionen dar (IQWiG 2012).</p> <p>Auch in der Literatur sind Infektionen als eine häufige Komplikation bei Patienten, die aufgrund einer Hepatitis C Therapie therapiert werden, berichtet, insbesondere bakterielle und fungale Infektionen; Cooper et al (2006) finden einen Schwerpunkt bei respiratorischen Infektionen. In der Literatur werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert: Als begünstigende Faktoren werden neben durch die unter Therapie auftretende Neutropenie auch ein höheres Lebensalter sowie eine Hyperglykämie zu Baseline gesehen. Pegyliertes Interferon alfa induziert eine Knochenmarksdepression, welche zu einem Abfall der Leukozyten führen kann. Häufig kommt es dabei zu einem Abfall der neutrophilen Granulozyten (Roomer et al. 2010, Janssen et al. 2006).</p> <p>Unabhängig von der Ätiologie kann das Auftreten von Infektionen bei Hepatitis C Patienten zu weitreichenden Folgen führen. Marincu et al. haben in einer retrospektiven Studie bei 62 Patienten die Prävalenz und Ätiologie der akuten bakteriellen Infektionen bei Patienten mit dualer Therapie bei chronischer Hepatitis C analysiert. In 35,5% der Fälle traten bakterielle Infektionen auf. Es wurde geschlossen, dass die hohe Prävalenz eine enge Labor- und klinische Kontrolle der Patienten unter Therapie erfordert (Marincu et al. 2010). Die auftretenden Infektionen induzieren zusätzlichen Behandlungsbedarf, insbesondere, wenn es zu Komplikationen kommt. Aus letzterem Grund (mögliche auftretende Komplikationen) sind auch milde oder moderate Infektionen Ereignisse, denen grundsätzlich Beachtung zukommen muss.</p> <p>Insofern ist zu folgern, dass Infektionen eine relevante und klinisch zu beachtende Begleiterscheinung der interferon-basierten Hepatitis C-Therapie sind. Eine signifikante Verminderung des Auftretens von Infektionen ist generell ein positiver Nutzen für die Patienten.</p>	<p>bewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Verminderung der Infektionen unter Telaprevir-Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist bei therapienaiven Patienten nicht wie auf S. 34 des IQWiG-Berichts geschehen als „geringfügig“ zu bezeichnen, sondern ist mindestens gering. Es lässt sich also ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Telaprevir-Tripeltherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Tabelle 13 (S. 51) im IQWiG-Bericht ist entsprechend zu ändern. Der Beleg für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung von therapieassoziierten Infektionen ist in den Zusatznutzenbewertungen der therapienaiven Populationen als positiver Aspekt zu integrieren.</p>	
S. 44f.	Jansen	<p>Subgruppenanalyse zum Zirrhose-Status (Non-Responder)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Bezug auf die Population der Non-Responder findet das IQWiG einen Hinweis auf Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Zirrhose / Nicht-Zirrhose. Daher sieht das IQWiG den aus der REALIZE-Studie für die gesamte Non-Responder-Population errechneten Effektschätzer bzgl. SVR RR=4,41 [2,00;9,72] (IQWiG 2012, S. 39) als nicht relevant für die Gesamtpopulation an, sondern errechnet eigenständige Effektschätzer für die Non-Responder-Patienten mit Zirrhose und ohne Zirrhose. Da der Effektschätzer für die zirrhotischen Patienten (RR=1,88[0,47;7,51]) nicht signifikant ist, stuft das IQWiG den zunächst gefundenen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die gesamte Non-Responder-Population für die Teilpopulation der Non-Responder mit Zirrhose auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen herab. In der Population der Non-Responder ohne Zirrhose (RR=6,20 [0,47;7,51]) wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen beibehalten (IQWiG 2012, S. 44f.).</p> <p>Diese Vorgehensweise ist nicht sachgerecht. Die Analyse der Non-Responder-Populationen mit Zirrhose beruht auf sehr kleinen Patienten- und Ereigniszahlen. So sind im Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zirrhotische Patienten) nur 2 Ereignisse zu verzeichnen bei 15 Patienten insgesamt. Zudem ist ein Ungleichgewicht zuungunsten des Telaprevir-Arms festzustellen, der anteilig mehr zirrhotische Patienten enthält als der Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Konfidenzintervall für den SVR-Effektschätzer für die zirrhotischen Patienten überschneidet sich in großen Teilen mit Konfidenzintervall für den SVR-Effektschätzer für die nicht-zirrhotischen Patienten und enthält sogar den Effektschätzer für die zirrhotischen Patienten.</p> <p>Insofern ist es mit hoher Unsicherheit behaftet, ob hier überhaupt ein unterschiedlicher Effekt vorliegt.</p>	Hierzu s.o. bei Zusatznutzen aufgrund von Verringerung von Infektionen

		<p>Die getrennte Betrachtung des Effekts auf SVR nach Non-Respondern mit und ohne Zirrhose sollte daher unterbleiben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Subgruppenaufteilung zwischen vorbehandelten Non-Responder mit Zirrhose und vorbehandelten Non-Respondern ohne Zirrhose ist nicht relevant und sollte unterbleiben. Für die Gesamtpopulation der Non-Responder gilt im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt SVR der Effektschätzer von RR=4,41 [2,00;9,72] (p<0,001). Das ist die Basis für die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens hinsichtlich SVR in dieser Population.</p>							
S. 52, Tabelle 14	Janssen Cilag	<p>Zusatznutzen in der Population der therapienaiven Patienten mit hoher Viruslast</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen ergeben sich Änderungen in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen in der Population der therapienaiven Patienten mit hoher Viruslast. Der Zusatznutzen ist auf Basis von SVR-Raten quantifizierbar. Der relevante Effektschätzer ist hier RR=2,03[1,72;2,41]. Das entspricht einer erheblichen bisher nicht da gewesenen Steigerung der Heilungsraten für diese Population, es kann damit das Ausmaß erheblich beansprucht werden. Neu hinzukommen weitere positive Aspekte des Zusatznutzens (Therapiezeitverkürzung, Vermeidung von Infektionen, Vermeidung von therapieassoziiierter Morbidität).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Tabelle 14 (IQWiG 2012, S. 52) ist folgendermaßen zu ändern:</p> <table border="1" data-bbox="517 1054 1574 1399"> <thead> <tr> <th data-bbox="517 1054 1064 1110">Positive Effekte</th> <th data-bbox="1064 1054 1574 1110">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="517 1110 1064 1283">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Endpunkt SVR-Heilung, Vermeidung von schwerwiegende Folgekomplikationen und Mortalität)</td> <td data-bbox="1064 1110 1574 1262">Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="517 1283 1064 1399">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Therapiezeitverkürzung, gemessen über das Surrogat</td> <td data-bbox="1064 1262 1574 1399">Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Endpunkt SVR-Heilung, Vermeidung von schwerwiegende Folgekomplikationen und Mortalität)	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie)	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Therapiezeitverkürzung, gemessen über das Surrogat	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:	Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich
Positive Effekte	Negative Effekte								
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Endpunkt SVR-Heilung, Vermeidung von schwerwiegende Folgekomplikationen und Mortalität)	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie)								
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Therapiezeitverkürzung, gemessen über das Surrogat	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:								

		<p>eRVR)</p> <p>Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Endpunkt: Infektionen, relevante Vermeidung von unerwünschten Ereignissen)</p> <p>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Endpunkt: Müdigkeit gemessen mit FSS, relevante Vermeidung von Morbidität während der Therapie)</p>	Hautausschlag [Rash])		<p>therapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapienativen Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p>
		<p>In der Gesamtschau der Effekte stehen hier 4 positive Aspekte mit Beleg oder Hinweis-Status 2 negativen Aspekten mit Beleg oder Hinweis-Status gegenüber. Dominierender Endpunkt ist hier der Endpunkt SVR / Heilung, dem das Ausmaß erheblich zuzuschreiben ist; bei diesem Endpunkt wird eine dauerhafte und deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes erreicht. Zudem ist dieser Endpunkt mit deutlichen Verbesserungen hinsichtlich der Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen und der Verbesserung des Überlebens verknüpft. Demgegenüber handelt es sich bei den negativen Effekten um temporäre Ereignisse, die mit den implementierten Managementmaßnahmen gut beherrschbar sind. Diese Ereignisse rechtfertigen nicht das Herunterstufen des Ausmaßes des Zusatznutzens. In der Gesamtschau sollte das Zusatznutzenmaß für diese Population daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen sein.</p>			
S. 53, Tabelle 15	Janssen Cilag	Zusatznutzen in der Population der therapienaiven Patienten mit niedriger Viruslast			Hierzu s. o. bei: Zusatznutzen in der Population
		Anmerkung:			

		<p>Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen ergeben sich Änderungen in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen in der Population der therapienaiven Patienten mit niedriger Viruslast. Insbesondere sind hier positive Aspekte des Zusatznutzens (Therapiezeitverkürzung, Vermeidung von Infektionen, Vermeidung von therapieassoziierten Morbiditäten) hinzugekommen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Tabelle 15 (IQWiG 2012, S. 53) ist folgendermaßen zu ändern:</p> <table border="1" data-bbox="517 475 1574 986"> <thead> <tr> <th data-bbox="517 475 1064 531">Positive Effekte</th> <th data-bbox="1064 475 1574 531">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="517 531 1064 683">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Therapiezeitverkürzung, gemessen über das Surrogat eRVR)</td> <td data-bbox="1064 531 1574 683">Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="517 683 1064 834">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Endpunkt: Infektionen, relevante Vermeidung von unerwünschten Ereignissen)</td> <td data-bbox="1064 683 1574 834">Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag [Rash])</td> </tr> <tr> <td data-bbox="517 834 1064 986">Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Endpunkt: Müdigkeit gemessen mit FSS, relevante Vermeidung von Morbidität)</td> <td data-bbox="1064 834 1574 986"></td> </tr> </tbody> </table> <p>In der Gesamtschau der Effekte stehen hier 3 positive Aspekte mit Beleg oder Hinweis-Status 2 negativen Aspekten mit Beleg oder Hinweis-Status gegenüber. Die positiven Zusatznutzenaspekte haben dabei das Ausmaß gering, beträchtlich oder erheblich. Bei den negativen Effekten handelt es sich um temporäre, nicht schwerwiegende Ereignisse, die mit den implementierten Managementmaßnahmen gut beherrschbar sind. In der Gesamtschau werden die positiven Effekte damit nicht durch die negativen aufgewogen, insofern sollte das Zusatznutzenmaß für diese Population daher ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen sein.</p>	Positive Effekte	Negative Effekte	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Therapiezeitverkürzung, gemessen über das Surrogat eRVR)	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie)	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Endpunkt: Infektionen, relevante Vermeidung von unerwünschten Ereignissen)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag [Rash])	Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Endpunkt: Müdigkeit gemessen mit FSS, relevante Vermeidung von Morbidität)		<p>der therapienaiven Patienten mit hoher Viruslast</p>
Positive Effekte	Negative Effekte										
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Therapiezeitverkürzung, gemessen über das Surrogat eRVR)	Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Anämie)										
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Endpunkt: Infektionen, relevante Vermeidung von unerwünschten Ereignissen)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag [Rash])										
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Endpunkt: Müdigkeit gemessen mit FSS, relevante Vermeidung von Morbidität)											
S. 60	Janssen Cilag	<p>Zusatznutzen für vorbehandelte Relapser ohne Zirrhose</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Hierzu s. o. bei: Zusatznutzen in der Population</p>								

Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen ergeben sich Änderungen in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen in der Population der vorbehandelten Relaps-Patienten ohne Zirrhose. Wie oben ausgeführt sind für diese Population die REALIZE- und die PROVE-3-Studie als Evidenzgrundlage anzuerkennen. Der Zusatznutzen lässt sich dabei mit Hilfe der **SVR-Rate** quantifizieren; der Effektschätzer wurde oben hochsignifikant mit $RR=3,54[2,47;5,09]$ berechnet; diesem Ergebnis kommt dabei Belegstatus zu (in 2 Studien nachgewiesen). Zusätzlich profitiert diese Population von patientenrelevanten **Therapiezeitverkürzungen**.

Zu beachten ist zudem, dass absolut in der REALIZE die SVR-Rate von 26% unter zweckmäßiger Vergleichstherapie auf 84% unter Telaprevir-Therapie ansteigt. **Hier wird einem ganz überwiegenden Teil der Population eine Chance auf Heilung ermöglicht, die bisher nur in geringem Ausmaß vorhanden war, was die Beanspruchung eines erheblichen Zusatznutzens rechtfertigt.**

Vorgeschlagene Änderung:

In der Population der vorbehandelten Relapser ohne Zirrhose lässt sich ein Zusatznutzen für die Telaprevir-Behandlung nachweisen.

Es ist daher im Bericht zur Nutzenbewertung folgende Tabelle zu ergänzen:

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (SVR)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse: SUEs)
Beleg für einen Zusatznutzen - Ausmaß: erheblich (Therapiezeitverkürzung, eRVR)	

In der Gesamtschau der Effekte stehen hier 2 positive Aspekte mit Beleg-Status 1 negativen Aspekt mit Hinweis-Status gegenüber. Dominierender Endpunkt ist hier der Endpunkt SVR / Heilung, dem aufgrund des oben beschriebenen Effekts das Ausmaß erheblich zuzuschreiben ist; bei diesem Endpunkt wird eine dauerhafte und deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes in Form einer Heilung erreicht (in diesem Fall fast für die gesamte Population, die vorher nur äußerst schlechte Hei-

**der therapieun-
erfahrenen Patienten
mit hoher Virus-
last**

		<p>lungschancen hatte). Zudem ist dieser Endpunkt mit deutlichen Verbesserungen hinsichtlich der Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen und der Verbesserung des Überlebens verknüpft. Dies wiegt selbst ein größeres Ausmaß an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf. Eine Herabstufung ist aufgrund des dramatischen Effekts damit nicht gerechtfertigt. In der Gesamtschau sollte das Zusatznutzenmaß für diese Population daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen sein. Zu beachten ist, dass mit Telaprevir in der Population der Relaps-Patienten (mit und ohne Zirrhose) absolut gesehen die höchsten Heilungsraten erzielt werden.</p>					
<p>S. 59, Tabelle 20</p>	<p>Janssen Cilag</p>	<p>Zusatznutzen für vorbehandelte Relapser mit Zirrhose</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der vorangegangenen Ausführungen ergeben sich Änderungen in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen in der Population der vorbehandelten Relaps-Patienten mit Zirrhose. Insbesondere lässt sich der Zusatznutzen mit Hilfe des Parameters SVR quantifizieren. Der relevante Effektschätzer wird von IQWiG mit RR=6,16 [1,68;22,64] (p<0,001) angegeben. Zu beachten ist dabei, dass absolut die SVR-Rate von 13% unter zweckmäßiger Vergleichstherapie auf 82% unter Telaprevir-Therapie ansteigt.</p> <p>Hier wird einem ganz überwiegenden Teil der Population eine Chance auf Heilung ermöglicht, die bisher nicht vorhanden war, was die Beanspruchung eines erheblichen Zusatznutzens mehr als rechtfertigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Tabelle 20 (IQWiG 2012, S. 59) ist folgendermaßen zu ändern:</p> <table border="1" data-bbox="517 1129 1574 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="517 1129 1064 1185">Positive Effekte</th> <th data-bbox="1064 1129 1574 1185">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="517 1185 1064 1342">Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (SVR)</td> <td data-bbox="1064 1185 1574 1342">Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse: SUEs)</td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (SVR)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse: SUEs)	<p>Hierzu s. o. bei: Zusatznutzen in der Population der therapieunfähigen Patienten mit hoher Viruslast</p>
Positive Effekte	Negative Effekte						
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (SVR)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse: SUEs)						

		<p>In der Gesamtschau der Effekte steht hier 1 positiver Aspekt mit Hinweis-Status 1 negativen Aspekt mit Hinweis-Status gegenüber. Dominierender Endpunkt ist hier der Endpunkt SVR / Heilung, dem aufgrund des oben beschriebenen dramatischen Effekts das Ausmaß erheblich zuzuschreiben ist; bei diesem Endpunkt wird eine dauerhafte und deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes in Form einer Heilung erreicht (in diesem Fall fast für die gesamte Population, die vorher nur äußerst schlechte Heilungschancen hatte).</p> <p>Zudem ist dieser Endpunkt mit deutlichen Verbesserungen hinsichtlich der Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen und der Verbesserung des Überlebens verknüpft. Dies wiegt selbst ein größeres Ausmaß an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf. Eine Herabstufung ist aufgrund des dramatischen Effekts damit nicht gerechtfertigt. In der Gesamtschau sollte das Zusatznutzenmaß für diese Population daher ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen sein.</p>					
S.55ff.	Janssen	<p>Zusatznutzen für vorbehandelte Non-Responder</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der vorangegangenen Anmerkungen sollte der Zusatznutzen für die Population der vorbehandelten Non-Responder (bisher dargelegt in Tabellen 17 und 18, S. 56) wie folgt gefasst werden. Eine Unterteilung der Population in Non-Responder mit bzw. ohne Zirrhose sollte unterbleiben, sondern der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation auf Basis der in der REALIZE-Studie gemessenen Effekte.</p> <p>Der Zusatznutzen lässt sich auf Basis der gemessenen SVR-Raten quantifizieren. Der relevante Effektschätzer wird von IQWiG mit RR=4,41 [2,00;9,72] (p<0,001) angegeben. Hier wird einer Population eine bisher nicht gekannte Chance auf Heilung ermöglicht, was die Beanspruchung eines erheblichen Zusatznutzens rechtfertigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Tabellen 17 und 18 (IQWiG 2012, S. 56) sind daher in folgende neue Tabelle zu überführen:</p> <table border="1" data-bbox="517 1241 1574 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="517 1241 1064 1297">Positive Effekte</th> <th data-bbox="1064 1241 1574 1297">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="517 1297 1064 1385">Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Endpunkt SVR)</td> <td data-bbox="1064 1297 1574 1385">Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwie-</td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Endpunkt SVR)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwie-	<p>Hierzu s. o. bei: Zusatznutzen in der Population der therapieinainen Patienten mit hoher Viruslast</p>
Positive Effekte	Negative Effekte						
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Endpunkt SVR)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwie-						

		<p>gung unerwünschte Ereignisse: Anämie)</p> <p>Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Hautausschlag [Rash])</p>	
		<p>In der Gesamtschau der Effekte steht hier 1 positiver Aspekt mit Hinweis-Status 2 negativen Aspekt mit Hinweis-Status gegenüber. Dominierender Endpunkt ist hier der Endpunkt SVR / Heilung, dem das Ausmaß erheblich zuzuschreiben ist; bei diesem Endpunkt wird eine dauerhafte und deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes in Form einer Heilung erreicht. Zudem ist dieser Endpunkt mit deutlichen Verbesserungen hinsichtlich der Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen und der Verbesserung des Überlebens verknüpft.</p> <p>Demgegenüber handelt es sich bei den negativen Effekten um temporäre Ereignisse, die mit den implementierten Managementmaßnahmen gut beherrschbar sind; eine Herabstufung ist damit nicht gerechtfertigt. In der Gesamtschau sollte das Zusatznutzenmaß für diese Population daher ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen sein.</p> <p>Bei der Population der vorbehandelten Non-Responder ist zudem zu bedenken, dass diese Patienten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher fast gar keine Heilungschancen (9%) aufwies und insbesondere für die in dieser Population enthaltenen Null-Responder in Form der Telaprevir-Behandlung erstmals eine Behandlungsoption geschaffen wird.</p>	
S. 76, 4. Absatz	Janssen	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG weist in Bezug auf die Darstellung der REALIZE-Studie auf eine Diskrepanz zwischen Tabelle 4-60 (Item 13b) und Tabelle 4-K in Bezug auf Studienabbrecher wegen virologische Versagen hin. Diese Diskrepanz besteht allerdings nicht wirklich, da die betreffenden Zahlen jeweils unterschiedliche Sachverhalte beschreiben. In Tabelle 4-K werden Patienten mit virologische Versagen (Abbruch-</p>	Stellungnahme wirkt sich auf die Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht aus

		<p>regeln und/oder virologischer Durchbruch) berichtet, während es in Tabelle 4-60 um Patienten mit Abbruch aufgrund von Abbruchregeln geht. Der Widerspruch ist nur ein vermeintlicher. Die Zahl in 4-60 ist eine Teilmenge der Zahl in 4-K. IQWiG zieht allerdings keine Schlussfolgerung bezüglich</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die entsprechenden Ausführungen auf S. 76 sind entbehrlich.</p>	
S.93, unten	Janssen	<p>DDD für Telaprevir</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass noch keine DDD-Festlegung vom WidO erfolgt ist, aber mit einer Annahme von 2250 mg oral ausgegangen werde (IQWiG 2012, S. 93).</p> <p>Zwischenzeitlich hat die Weltgesundheitsorganisation eine vorläufige DDD für Telaprevir in Höhe von 2250 mg oral festgelegt (WHO 2012).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Hinweis auf die Festlegung der vorläufigen DDD durch die Weltgesundheitsorganisation bzw. das WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology sollte ergänzt werden. Diese DDD entspricht der für die Berechnungen im Dossier verwendeten DDD.</p>	Die Nutzenbewertung des G-BA basiert auf den Angaben der Fachinformation
S. 101, Anzahl der Patienten in der GKV, nur tatsächlich diagnostiziert	Janssen Cilag	<p>Anzahl der therapie-naiven Patienten mit niedriger Viruslast</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 25, S. 101 des IQWiG-Berichts zu Telaprevir, ist die Aufteilung der bereits diagnostizierten therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose auf die Kriterien hohe Ausgangsviruslast (1a) und niedrige Ausgangsviruslast (1b) nicht enthalten, da sich dazu keine Angaben im Dossier finden.</p> <p>Aufgrund der auch vom IQWiG angemerkten schwierigen Datenlage zur Epidemiologie der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 ist eine präzise Angabe hierzu nicht möglich. Als Annäherung ist es sinnvoll, sich für die bereits diagnostizierten Patienten an den jeweils in den klinischen Studien zu Telaprevir gemessenen Anteilen von Patienten mit hoher bzw. niedriger Viruslast (unterschieden nach</p>	Hierzu s.o. bei „Aufteilung der therapie-naiven Patientenpopulation“

dem HCV RNA-Schwellenwert 800.000 IU/ml) zu orientieren. Relevante Aussagen hierzu lassen sich den klinischen Studien mit therapienaiven Patienten entnehmen.

Hierfür kommen von in den Modul 4A des Dossiers zu Telaprevir ausweislich deren Populationscharakteristika (Janssen Cilag 2011b, S. 97ff.) präsentierten Studien folgende in Frage:

- VX05-950-104 (PROVE1)
- VX-950-104EU (PROVE2)
- VX07-950-108 (ADVANCE)
- VX08-950-111(ILLUMINATE)
- G06-A6

Eine Beschränkung auf die vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien ist hier nicht notwendig, da es sich um eine über den in der Nutzenbewertung maßgeblichen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinausgehende Frage handelt.

Folgende Tabelle zeigt die Anteile von Patienten mit niedriger Viruslast in den für diese Fragestellung zu betrachtenden Studien. Diese Anteile sollten als Obergrenze für den Anteil dieser Patientengruppe an den diagnostizierten therapienaiven Patienten ohne Zirrhose fungieren:

Tabelle 10: Anteile von Patienten mit niedriger Viruslast in den Studien PROVE1, PROVE2, ADVANCE, ILLUMINATE und G060-A6 (Quelle: Janssen Cilag 2011, S. 96ff.; IQWiG 2012).

Studie	Patienten (insgesamt)	Anteil Patienten mit HCV RNA < 800.000 IU / ml	
VX05-950-104	250		12,80%
VX05-950-104EU	323		16,10%
VX07-950-108	1088		22,90%
VX08-950-111	540		17,60%
G060-A6	213		15,00%
Gewichteter Durchschnitt			19,1%

		<p>Der gewichtete Durchschnitt dieser Anteile beträgt 19,1% und wäre ein sinnvoller Maximalschätzer für den Anteil der Patienten mit niedriger Viruslast.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Angewandt auf die auf S. 101 angegebene Zahl der tatsächlich diagnostizierten therapienaiven Patienten ohne Zirrhose (11084) würde dies bedeuten, dass dort unter 1a (hohe Ausgangsviruslast) 8967 Patienten einzufügen sind und unter 1b (niedrige Ausgangsviruslast) 2117 Patienten.</p>	
S. 101, Spalte „Bezeichnung der Therapie“		<p>Bezeichnung der Therapie in Tabelle 25</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Unter Bezeichnung der Therapie in Tabelle 25 wird „Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin“ genannt. Telaprevir ist allerdings nicht nur in Kombination mit Peginterferon alfa-2a, sondern auch in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zugelassen. Das IQWiG hat in seinem Bericht nicht zwischen beiden Variante des pegylierten Interferon alfa unterschieden. Insofern sollte an dieser Stelle nicht auf einem spezifische Variante referenziert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Unter Bezeichnung der Therapie sollte „Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin“ stehen.</p>	Stellungnahme wirkt sich auf die Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht aus

Literaturverzeichnis

Referenzen:

Backus LI et al. (2011), A Sustained Virologic Response Reduces Risk of All-Cause Mortality in Patients With Hepatitis C, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 9, 509-516.

Bacon BR et al. (2011), Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection, *New England Journal of Medicine* 364, 1207-1217.

Bruno S et al. (2009), Predicting Mortality Risk in Patients With Compensated HCV-Induced Cirrhosis: A Long-Term Prospective Study, *American Journal of Gastroenterology* 104, 1147-1158.

Cecil B., Lavelle M. (2011), US military veterans with SVR have improved survival, Abstract #431, AASLD 2011 Annual Meeting.

Clifford Chance (2011), Gutachterliche Stellungnahme zur rechtlichen Bindungswirkung des Endpunktes SVR bei der (Früh-)Nutzenbewertung von Victrelis® (Wirkstoff Boceprevir) und Incivo® (Wirkstoff Telaprevir), unpubliziertes Gutachten, 16.12.2011.

Cooper CL et al. (2006), Rate of infectious complications during interferon-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia, *Clin Infect Dis* 42(12), 1674-1678.

Di Martino V et al. (2011), Long-term outcome of chronic hepatitis C in a population-based cohort and impact of antiviral therapy: a propensity-adjusted analysis, *J Viral Hepat* 18 (7), 493-505.

European Medicines Agency (EMA) (2011 a), Assessment report – Victrelis, www.ema.europa.eu

European Medicines Agency (EMA) (2011 b), Assessment report – Incivo, www.ema.europa.eu

FDA (2011), Summary Review – Application Nr. 201917Orig1s000, Center for Drug Evaluation and Research, 2011, verfügbar unter http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201917Orig1s000SumR.pdf

FDA / Telaprevir Review Team (2011), Advisory Committee Briefing Document for NDA 201-917 Telaprevir 375 mg tablets, verfügbar unter (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252561.pdf>).

Hartwell D et al. (2011), Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 15 (17), i-xii, 1-210.

IQWiG (2011a), Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011, www.iqwig.de

IQWiG (2011b), Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Bericht – Nr. 107, Version 1.0, Stand: 29.11.2011, www.g-ba.de

IQWiG (2012), Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Bericht – Nr. 115, Version 1.0, Stand: 12.01.2012, www.g-ba.de

Janssen Cilag (2011a), Incivo® 375 mg Filmtabletten – Fachinformation, Stand Oktober 2011, www.fachinfo.de

Janssen Cilag (2011b), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Telaprevir (Incivo®), Modul 4A, Stand: 14.10.2011, www.g-ba.de

Janssen Cilag (2011c), Stellungnahme zu IQWiG-Bericht Nr. 107 (Boceprevir-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V), beim Gemeinsamen Bundesausschuss am 22.12.2011 eingereicht.

- Kurosaki M et al (2011), Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C, *J Hepatol* (Article in Press)
- Kwon H, Lok AS (2011), Does antiviral therapy prevent hepatocellular carcinoma?, *Antivir Ther* 16 (6), 787-95.
- Marincu et al (2010), Therapeutics, Bacterial Infection in Patients with Chronic Hepatitis C treated with peg-IFN and Ribavirin, *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, Vol XIV (4), 274-278.
- Maruoka D et al (2012), Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy, *J Gastroenterol Hepatol* 27, 291-299.
- McHutchison JG et al. (2001), The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 34(1), 140-147.
- McHutchison JG et al. (2010), Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection, *New England Journal of Medicine* 362 (14), 1292-1303.
- MSD (2011a), Victrelis® 200 mg Hartkapseln – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand Juli 2011, www.fachinfo.de
- MSD (2011b), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Bocoprevir (Victrelis®), Modul 4A, Stand: 29.08.2011, www.g-ba.de
- Niederau C et al (2006), Sozioökonomische Charakteristika, Lebensqualität und Wissensstand bei Patienten mit Hepatitis-C-Virusinfektion in Deutschland, *Z Gastroenterol* 44(4), 305-17
- Osaki Y et al. (2011), Decrease in alpha-fetoprotein levels predicts reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection receiving interferon therapy: a single center study, *J Gastroenterol* (Epubl).
- Pearlman BL, Traub N 2011, Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and so Much More, *Clinical Infectious Diseases* 52, 889-900.
- Poordad F et al. 2011, Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection, *New England Journal of Medicine* 364, 1195-1206.
- Rodger AJ (1999), The Impact of Diagnosis of Hepatitis C Virus on Quality of Life, *Hepatology* 30(5), 1299-1301.
- Roomer R et al (2010), Risk factors for infection during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C, *Hepatology*. 52(4), 1225-31.
- Sarrazin C et al. (2011), Improved Responses to Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin by Individualizing Treatment for 24–72 Weeks, *Gastroenterology* 141, 1656-1664.
- Sarrazin C et al. (2012), Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir, *Z Gastro-enterol* 50, 57–72.
- Sherman K et al. (2011), Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection, *New England Journal of Medicine* 365, 1014-1024.
- Van der Meer AJ et al. (2011), Sustained virological response improves overall survival in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis, Abstract # 165, AASLD 2011 Annual meeting.
- Veldt BJ et al. (2004), Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy, *Gut* 53,1504–1508.
- Velosa J et al. (2011), Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis, *Dig Dis Sci* 56 (6), 1853-61.

Verband forschender Arzneimittelhersteller 2011, Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V des Wirkstoffs Ticagrelor, eingereicht beim Gemeinsamen Bundesausschuss, Oktober 2011.

Watanabe S et al (2011), Cancer preventive effect of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in a real-life clinical setting in Japan: PERFECT interim analysis. Hepatol Res 41 (10), 955-64.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2012), New DDDs, Screenshot von http://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/ (abgerufen am 03.02.2012).

Zeuzem S et al. 2011, Telaprevir for the Retreatment of HCV Infection, New England Journal of Medicine 364, 2417-2428.

Zusätzliche Daten:

Aus PROVE-3-Studie:

106AE_SAE_by_noncir_Relapser

106AE_SAE_by_noncir_Relapser

5.2 Stellungnahme des Berufsverbandes der niedergelassenen Gastroenterologen Deutschlands e. V. (bng)

Datum	30. Januar 2012
Stellungnahme zu	Telaprevir / Incivo
Stellungnahme von	Bng – Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bng	<p>Siehe Anlage</p> <p>Stellungnahme zu:</p> <p>Relevanz des SVR als Surrogatmarker</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als Patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen-Cilag)</p>
	<p>Bewertung des fehlenden Zusatznutzen für Relapse Patienten</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.</p> <p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps</p>

		<p>mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich therapie-naive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapie-naiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapie-naiven Patienten betrachtet.</p> <p>Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapie-naiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich.</p>
	<p>Bewertung des fehlenden Zusatznutzens für Zirrhose-Patienten</p> <p>Nicht berücksichtigte Studienergebnisse</p>	<p>Hierzu s.o. „Bewertung des fehlenden Zusatznutzen für Relapse Patienten“</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen</p>

		Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen.
--	--	--------------------------------------------------------------



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Holdergärten 13
89081 Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
www.bng-gastro.de
kontakt@bng-gastro.de

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Ulm, 31.01.12

Stellungnahme des Berufsverbandes der niedergelassenen Gastroenterologen (bng) zur Telaprevir - Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung)

Einführung

Die Nutzenbewertung in dem Dossier des IQWiG für Telaprevir enthält aus Sicht des bng mehrere inhaltlich nicht nachvollziehbare Einschätzungen. Zum einen schätzt aus unserer Sicht das IQWiG, wie auch bei der Nutzenbewertung von Boceprevir, die Bedeutung einer Ausheilung der chronischen Hepatitis C falsch ein. Desweiteren wird aus formalen Gründen der nachgewiesene erhebliche Nutzen einer Therapie von Relapse-Patienten als nicht belegt eingestuft. Desweiteren wird der Nutzen einer Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose, die von einer erfolgreichen Therapie kurzfristig am meisten profitieren, ebenfalls bestritten. Zu diesen Punkten haben wir im weiteren detailliert Stellung genommen.

Morbidität und Mortalität der chronischen Hepatitis C

Die chronische Hepatitis C ist in den westlichen Industrienationen die häufigste Ursache von chronischen Lebererkrankungen, Leberzirrhose und Leberzellkarzinomen (Liang 2000).

Die HCV-Infektion führt bei etwa 20% der Patienten mit chronischer Hepatitis C über einem Zeitraum von 20-30 Jahren zur Leberzirrhose. Die Leberzirrhose mündet regelhaft in Lebersynthesestörung, Leberversagen, Ösophagusvarizenblutungen, spontan bakteriellen Peritonitiden sowie hepatozelluläre Karzinome (HCC) (Lauer 2001, Poynard 1997).

Diese Folgeerkrankungen der Leberzirrhose sind schwerwiegend und in der Konsequenz in der Regel tödlich. Die jährliche Inzidenz des HCC liegt für Patienten mit Leberzirrhose bei 2-5% (Fattovich 1997, Sangiovanni 2006, Bruno 2007).

Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr.med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043-
Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Holdergärten 13
89081 Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
www.bng-gastro.de
kontakt@bng-gastro.de

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Die Mortalität von Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose beträgt über 5 Jahre etwa 10% (Fattovich 1997, Sangiovanni 2006, Bruno 2007). Deutlich höher ist die Mortalität von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose. Das 5-Jahres-Überleben beträgt in dieser Patientengruppe nur 50% (Iacobellis 2011).

Aus diesem Grunde stellen Patienten mit chronischer Hepatitis C eine der größten Gruppen unter den lebertransplantierten Patienten in den westlichen Industrienationen dar (Lauer 2001).

Eine Lebertransplantation führt bei diesen Patienten aber in allen Fällen zu einer Reinfektion des Spenderorgans häufig verbunden mit aggressivem Verlauf und geringerer Lebensdauer des Transplantats (Berenguer 2002, Tamura 2008).

Weitere Folgen einer HCV Infektion sind die sozialen und beruflichen Probleme durch die Infektiosität, die auch zu einer Stigmatisierung der Betroffenen führen können. Die Möglichkeit einer Infektion von Partnern oder Familienangehörigen schränken Alltagskontakte, aber vor allem auch das Sexualleben deutlich ein und stellen eine erhebliche psychische Belastung dar. Berufe mit einem Verletzungsrisiko sind für HCV infizierte Patienten insbesondere im medizinischen Bereich nur sehr eingeschränkt auszuüben. Häufiger führt eine Stigmatisierung bei Offenlegung der Infektion zu dem Verlust des Arbeitsplatzes.

Durch eine erfolgreiche antivirale Therapie (=SVR) ist das Hepatitis C Virus dauerhaft zu eradizieren. Dies ist mit dem Verlust der Infektiosität gleich zu setzen. Dadurch ist neben der Beeinflussung des natürlichen Verlaufes der chronischen Hepatitis C, auf den weiter unten eingegangen wird, auch von einem Wegfall der Infektionsgefahr für Angehörige oder berufliche Kontakte auszugehen. Dies bedeutet für die betroffenen Patienten eine erhebliche psychische Entlastung. Dieser Aspekt bleibt in der Stellungnahme des IQWiG unberücksichtigt.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist die Infektionsprophylaxe durch die Eradikation des HCV. In Gruppen mit hoher Risikokontaktfrequenz reduziert die erfolgreiche Therapie die Anzahl der Neuinfektionen (Martin 2011). Auch dieser Aspekt fehlt in der Bewertung.

SVR ist ein patientenrelevanter Endpunkt

Das IQWiG konstatiert in seiner Bewertung, die „SVR ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt“. Diese Formulierung blendet nicht nur den Einfluss einer Eradikation des HCV auf die langfristige Prognose, sondern auch die psychosozialen Folgen der HCV Infektion für die betroffenen Patienten vollständig aus.

Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr. med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043-
Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Holdergärten 13
89081 Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
www.bng-gastro.de
kontakt@bng-gastro.de

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Das IQWiG steht damit im Widerspruch zu den Zulassungsbedingungen durch die europäische und nationale Arzneimittelbehörde. Bei diesen Zulassungsverfahren galt die SVR nicht als Surrogatmarker, sondern als der einzige zulassungsrelevante, klinische Endpunkt. Aus diesem Grund waren in den Zulassungsstudien eine Reduktion in der Morbidität oder Mortalität nicht gefordert. Die Studiengröße wurde deshalb nicht von der Patientenzahl und Beobachtungsdauer auf diese, deutlich seltener auftretenden Endpunkte, ausgerichtet.

Nach Durchsicht der Literatur bewertet das IQWiG den SVR als Surrogatmarker für eine Reduktion einer, einzigen Folgeerkrankung der chronischen Hepatitis, dem hepatozellulären Karzinom. Es sieht den SVR jedoch nicht als Surrogatmarker für eine Reduktion der leberbezogenen oder der gesamten Sterblichkeit. Diese Stellungnahme des IQWiG beruht wesentlich auf der Metaanalyse von Singal et al. (Singal 2010).

Dabei wurden einige relevante Originalpublikationen jüngeren Datums nicht berücksichtigt. Insbesondere sind hier zwei prospektive Studien zu erwähnen, da das IQWiG das Fehlen solcher Ergebnisse beklagt. Die erste Publikation aus der HALT-C Studie (Morgan 2010) beschreibt auch nach Adjustierung für multiple Risikofaktoren eine Reduktion der Gesamtmortalität und der leberspezifischen Mortalität für Patienten mit einem SVR. In einer zweiten prospektiven Studie mit Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose war eine SVR ebenfalls mit einer Reduktion erneuter Leberdekompensationen und einer deutlichen Verringerung der Gesamtmortalität assoziiert (Iacobellis 2011). Da es sich bei beiden Studien um Patientenpopulationen mit fortgeschrittener Leberfibrose handelt, könnte durch die größere Häufigkeit klinischer Ereignisse der quantifizierbare Nutzen eines SVR bezüglich des Überlebens überbewertet werden.

Noch wichtiger erscheint deshalb die Studie von Backus et al. (Backus 2011), die ebenfalls keinen Eingang in die Metaanalyse von Singal et al. fand. Dabei handelt es sich um die bisher mit Abstand größte Kohortenanalyse zum Einfluss einer SVR bzw. eines Therapieversagens auf das Überleben von Patienten mit chronischer Hepatitis C. Für die Nutzenbewertung ist insbesondere relevant, dass 12.166 Hepatitis C therapierte Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen wurden. Die Daten stammen aus dem weitgehend geschlossenen System der Gesundheitsversorgung amerikanischer Veteranen. Dadurch war in der Analyse eine Adjustierung gegenüber zahlreichen Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Bluthochdruck etc. möglich. Die 5-Jahres-Mortalität betrug für Patienten mit einem SVR 6,7% verglichen mit 14,4% für Patienten mit einem Therapieversagen. Nach Adjustierung für zahlreiche konkurrierende Risikofaktoren betrug die Risikoreduktion in der Mortalität durch einen SVR für die Genotyp 1 Infektion 0.70 (0.59–0.83).

Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr. med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043-
Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Holdergärten 13
89081 Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
www.bng-gastro.de
kontakt@bng-gastro.de

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Durch diese große Studie mit einer belastbaren Patientenzahl und einer gemischten Population bezüglich des Leberfibrosegrades und weiterer Risikofaktoren liegen unserer Ansicht nach quantifizierbare Ergebnisse für die Reduktion der Sterblichkeit durch einen SVR vor.

Fehlende Bewertung eines Zusatznutzens für Relapse-Patienten

Generell erscheint es uns fragwürdig, wenn eine abweichende Zulassung seitens der EMA, die nicht vom pharmazeutischen Unternehmer zu vertreten ist, dazu führt, dass das IQWiG Studien mit Behandlungsarmen, die der Zulassung zumindest in wichtigen Aspekten entsprechen aus formalen Gründen unberücksichtigt lässt (PROVE1, PROVE2, PROVE3). Dabei werden die sich daraus ergebenden medizinisch schlüssigen Ergebnisse gar nicht diskutiert.

Insbesondere die PROVE3 Studie beweist eindeutig den Zusatznutzen von Telaprevir bei Patienten mit Relapse, sowohl bei einer Therapiedauer von 24 Wochen (SVR 69%), als auch von 48 Wochen (SVR 76%) gegenüber der Standardtherapie (SVR 20%). Das gute Abschneiden des Tripletherapiearms mit 24 Wochen Therapiedauer hat die EMA veranlasst, die „response guided therapy“ in Analogie zu unbehandelten Patienten auch für Relapse-Patienten zu zulassen. Dadurch sollen den Patienten unerwünschte Wirkungen und dem Gesundheitssystem Kosten erspart werden

Dieses Ergebnis findet sich mit weitgehend identischen Ergebnissen in der vom IQWiG analysierten REALIZE Studie, in der alle Relapse-Patienten für 48 Wochen behandelt wurden. Die Ergebnisse werden auf Seite 50 des Dossiers dargestellt:

Relapse-Patienten	145	121 (83)	68	16 (24)	3,55 [2,30;5,48]	< 0,001
ohne Zirrhose	117	98 (84)	53	14 (26)	3,17 [2,01; 5,00]	< 0,001
mit Zirrhose	28	23 (82)	15	2 (13)	6,16 [1,68; 22,64]	< 0,001

Dieser eindeutige Fortschritt wird von dem IQWiG, trotz einem Zuwachs der SVR Rate von +49-59% gegenüber der Standardtherapie aus oben genannten, formalen Gründen in Frage gestellt. Dies gilt auch für Patienten mit Leberzirrhose, die wie in REALIZE 48 Wochen behandelt werden sollen.

Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr.med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043-
Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Holdergärten 13
89081 Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
www.bng-gastro.de
kontakt@bng-gastro.de

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Dies ist aus ärztlicher nicht nachvollziehbar, da die Patientengruppe der Relapse-Patienten numerisch am stärksten von einer Behandlung mit Telaprevir profitiert. Die Analyse erscheint in diesen Punkten wirklichkeitsfremd und aus Sicht des behandelnden Arztes oder auch des betroffenen Patienten aber auch gesundheitsökonomisch nicht nachvollziehbar.

Bestrittener Zusatznutzen für Patienten mit Leberzirrhose

Wie oben bereits ausgeführt profitieren insbesondere Patienten mit Leberzirrhose von einer SVR. In allen Studien war die Dreifachkombination mit Telaprevir der dualen Therapie bei der SVR Rate numerisch deutlich überlegen.

Nicht vorbehandelte Patienten mit Leberzirrhose (ADVANCE Studie) erreichten mit Telaprevir zu 62% (n=13) einen SVR verglichen mit 33% (n=7) unter der dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin. Unter Einbeziehung der vom IQWiG nicht berücksichtigten ILLUMINATE-Studie ergab eine zusammengefasste Analyse der Daten von ADVANCE und ILLUMINATE für Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose oder Leberzirrhose (Metavir Stadium F3/F4) einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Telaprevir (Telaprevir PegIFN/RBV SVR 65% (n=222) gegen PegIFN/RBV SVR 36% (n=73)).

Unvollständige Auswertung der vorhandenen Studien für unvorbehandelte Patienten

Des Weiteren sind seitens des IQWiG zwei Studien, die unvorbehandelte Patienten innerhalb der Zulassung, d. h. einer „response guided therapy“, untersucht haben, aus nicht nachvollziehbaren Gründen in der Auswertung weder erwähnt noch einbezogen worden (ILLUMINATE, Studie C208). Hier halten wir eine Nachbesserung der Analyse mit Berücksichtigung dieser Studienergebnisse für erforderlich, um die Auswertbarkeit von Subgruppen in den vom IQWiG durchgeführten Metaanalysen zu verbessern.

Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr.med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043-
Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Holdergärten 13
89081 Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
www.bng-gastro.de
kontakt@bng-gastro.de

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Fehlende medizinische Gewichtung zwischen passageren Nebenwirkungen und langfristiger Ausheilung der HCV-Infektion

Zusätzlich fehlt bei der Nutzen-/Schadensbewertung aus unserer Sicht die angemessene Gewichtung zwischen vorübergehenden und behandelbaren Nebenwirkungen wie Anämie oder Hautausschlägen und der langfristigen Ausheilung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis C Virus.

für den Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen

Dr. med. Dietrich Hüppe
1. Vorsitzender des bng
Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis
Wiescherstrasse 20
44623 Herne
Tel: 02323-946220
Fax: 02323-946222
hueppe@gastro-praxis-herne.de

Dr. med. Stefan Mauss
Koordinator Fachgruppe Hepatologie im
bng
Zentrum f. HIV und
Hepatogastroenterologie
Grafenberger Allee 128a
40237 Düsseldorf
Tel 0211-23955255
Fax 0211-23955260
stefan.mauss@center-duesseldorf.de

Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr. med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043-
Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Holdergärten 13
89081 Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
www.bng-gastro.de
kontakt@bng-gastro.de

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Literaturzitate (Volltext als pdf in der Anlage)

Backus LJ, 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(6):509-516.

Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Ray JM, Martinez F, Moya A, Orbis F Mir J, Berenguer J. Contribution of Donor Age to the Recent Decrease in Patient Survival Among HCV-Infected Liver Transplant Recipients. *Hepatology* 36:202,2002.

Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology*. 2007;46(5):1350-6.

Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997; 112(2):463-72.

Iacobellis A, Perri F, Valvano MR, Caruso N, Niro GA, Andriulli A. Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(3):249-53.

Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41–52.

Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296–305.

Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology*. 2011 Sep 2. doi: 10.1002/hep.24656.

Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr.med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043-
Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Holdergärten 13
89081 Ulm
Telefon (0700) 264 264 26
Telefax (0731) 705 47 11
www.bng-gastro.de
kontakt@bng-gastro.de

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

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;52(3):833-44.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825–832.

Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.

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(3):280-8.

Tamura S, Sugawara Y: Treatment strategy for hepatitis C after liver transplantation J *Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:111.

Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr.med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043–
Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	01.02.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir
Stellungnahme von	Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stellungnahme des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Telaprevir - Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung)

Für Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 stehen seit 2011 auch in Deutschland die HCV NS3/4A-Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin zur Verfügung. Beide Substanzen haben in den Phase-3-Zulassungsstudien sowohl bei bislang nicht vorbehandelten als auch bei vorbehandelten Patienten deutlich verbesserte Heilungsraten gegenüber der früheren dualen Standardkombinationstherapie Peginterferon plus Ribavirin gezeigt.

Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) hat bereits im Dezember 2011 zu der Nutzenbewertung von Boceprevir Stellung genommen (Z Gastroenterol 2012; 50(1): 20-21), der sich auch die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) angeschlossen hat. Hauptkritikpunkt war die Einschätzung des IQWiG, daß das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) „*per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit Heilung der Erkrankung gleichzusetzen*“ sei. Dieser Einschätzung haben die DGVS und die DGIM nachdrücklich widersprochen.

Aufgrund der publizierten Studien, inklusive systematischer Reviews, besteht an der Dauerhaftigkeit der Viruseradikation nach Erreichen einer SVR kein Zweifel. Es bestehen keinerlei wissenschaftlichen Anhaltspunkte dafür, dass der klinische Nutzen der einem dauerhaften virologischen Ansprechen folgt, von der Art und/oder Dauer der eingesetzten Medikamente abhängig ist, d.h. der entscheidende Zielparameter ist eine SVR, die einer dauerhaften Viruseradikation entspricht.

Zahlreiche und umfassende Studien haben bewiesen, dass die Viruseradikation zu einer Verminderung der entzündlichen Aktivität in der Leber und einer Fibroseregession führt. In zahlreichen Studien wurde sogar eine Regression aus dem Stadium der Leberzirrhose dokumentiert. Es besteht in der Hepatologie unabhängig von der Ätiologie kein Zweifel, dass eine Fibroseregession auch die Risiken von Zirrhosekomplikationen (u.a. portale Hypertension, Aszites, hepatozelluläres Karzinom) mindert. Die Datenlage ist so überzeugend, dass weltweit sämtliche Zulassungsbehörden die SVR bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C als primären Therapieendpunkt

anerkannt haben und histologische Untersuchungen nach Ende der Therapie nicht mehr durchgeführt werden.

Erfreulicherweise schätzt das IQWiG in seiner Telaprevir-Nutzenbewertung den Endpunkt *„dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)“* jetzt als *„ausreichend valide“* ein, *„um als Surrogat für einen patientenrelevanten, in den eingeschlossenen Studien jedoch nicht erhobenen Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom) herangezogen zu werden“* (Seite 4 der Dossierbewertung). Das Institut bleibt aber bei der Auffassung, dass *„die SVR als Surrogat nicht formal validiert“* sei und die Einschätzung der Validität ausschließlich auf Daten aus *„Beobachtungsstudien ohne die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Effekten auf das Surrogat und Effekten auf die interessierenden (patientenrelevanten) Endpunkte“* beruhe (Seite 4 der Dossierbewertung). Dieser *„erhöhten Unsicherheit“* trägt das IQWiG durch die Einstufung als *„nicht quantifizierbaren“* Zusatznutzen von Telaprevir Rechnung. An anderer Stelle der Nutzenbewertung äußert sich das IQWiG allerdings widersprüchlich und hält *„die Berücksichtigung des SVR in der Nutzenbewertung und die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen grundsätzlich möglich“* (Seite 29 der Dossierbewertung).

Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen bleibt an dieser Stelle bei seiner bereits in der Stellungnahme zur Boceprevir-Nutzenbewertung dargelegten Auffassung. Die wissenschaftliche Literatur zeigt bei Patienten, die eine SVR erreichen in Abhängigkeit von dem Fibrosestadium vor Therapiebeginn eine Risikoreduktion um 70-80%. Mit dem Erreichen einer um ca. 30% höheren SVR-Rate bei Genotyp-1-infizierten Patienten mit der Tripeltherapie Peginterferon-alfa, Ribavirin plus Protease-Inhibitor gegenüber der dualen Kombinationstherapie Peginterferon-alfa plus Ribavirin, ist eine Risikoreduktion sehr wohl quantifizierbar und klinisch als erheblich einzustufen.

Die Phase-3-Zulassungsstudien für Telaprevir (ADVANCE (N Engl J Med. 2011; 364(25):2405-16) ILLUMINATE (N Engl J Med. 2011; 365(11):1014-24) und REALIZE (N Engl J Med. 2011; 364(25):2417-28) wurden zusammen mit mehreren Phase-2-Studien von der Amerikanischen und Europäischen Zulassungsbehörde (FDA bzw. EMA) umfassend wissenschaftlich analysiert. Die Zulassungsbehörden kamen abweichend vom Design der Phase-3-Studie für vortherapierte Patienten (hier wurden alle vorbehandelten Patienten über insgesamt 48 Wochen behandelt) zu der Einschätzung, dass Patienten ohne Zirrhose mit einem virologischen Rückfall (Relapse) bei Erreichen einer eRVR (*extended rapid virologic response*: nicht nachweisbare HCV-RNA im Serum zu Therapiewoche 4 und 12) unter der Tripeltherapie mit Peginterferon, Ribavirin und Telaprevir nur eine Gesamttherapie von 24 Wochen benötigen. Diese auch von nationalen und internationalen hepatologischen Fachgesellschaften akzeptierte Datenanalyse führte zu der Zulassung einer „response-guided“ Therapie (RGT) nicht nur für unvorbehandelte Patienten, sondern auch für Patienten mit einem Relapse auf eine vorangegangene Peginterferon/Ribavirin-Therapie (d.h. 24 Wochen Gesamttherapiedauer für Patienten mit einer eRVR, 48 Wochen für Patienten ohne eine eRVR). Die Zulassung der RGT-basierten Therapie auch für Patienten mit Zustand nach Relapse stützt sich zudem auf prospektive Daten einer Phase-2-Studie, die 2011 in Hepatology veröffentlicht wurden (Hepatology. 2011; 54(5):1538-46). Unter dem aktuell zugelassenen Therapieregime betragen die Heilungsraten bei Patienten mit Relapse in dieser Studie 97%.

Anstatt diese sorgfältige und wissenschaftlich fundierte Datenanalyse aufzugreifen und zu berücksichtigen, argumentiert nun das IQWiG in seiner Dossierbewertung, dass die Datenlage für Patienten mit Relapse aus der Phase-3-Zulassungsstudie nicht der Zulassung entspräche und damit „*die verfügbaren Daten also nicht zur Beantwortung der interessierenden Fragestellung (zulassungskonforme Anwendung in dieser Population) geeignet*“ wären (Seite 9 der Dossierbewertung).

Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten kann dieser Interpretation nicht folgen und unterstützt nachdrücklich die Datenanalyse der Zulassungsbehörden. Die zugelassene RGT-basierte Therapie von Patienten mit Relapse beeinflusst nicht die Therapiedauer mit dem neu zugelassenen (und zu bewertenden) HCV NS3/4A-Protease-Inhibitor Telaprevir (die unabhängig von der jeweiligen Konstellation auf 12 Wochen festgesetzt ist), sondern steuert die Dauer der dualen Erhaltungstherapie mit Peginterferon und Ribavirin. Damit erspart die nun zugelassene RGT-basierte Therapie zahlreichen Patienten eine zusätzliche 24-wöchige Therapie mit Peginterferon/Ribavirin, die die Chancen auf eine SVR nicht weiter verbessert. Die Peginterferon/Ribavirin Therapie ist eine kosten- und nebenwirkungsträchtige Therapie, eine Verkürzung dieser Therapie um 24 Wochen wird klinisch als höchst relevant eingeschätzt.

In diesem Zusammenhang zeugt die Sichtweise des IQWiGs, dass eine Steuerung der Therapiedauer nicht „*per se patientenrelevant*“ sei, „*da eine Verkürzung der Therapiedauer nicht automatisch zu einer Verminderung von Folgekomplikationen oder unerwünschten Ereignissen führen muss*“ (Seite 67 der Dossierbewertung) von fehlender klinischer Kompetenz. Tatsächlich führt eine Verkürzung der Gesamttherapiedauer von 48 auf 24 Wochen bei allen behandelten Patienten aufgrund des umfangreichen Nebenwirkungsspektrums von Peginterferon und Ribavirin zu einer ausgeprägten und klinisch höchst relevanten Verringerung von unerwünschten Ereignissen und zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität.

In der Dossierbewertung stellt das IQWiG eine interessante Subanalyse für die Indikation nicht vorbehandelter Patienten ohne Leberzirrhose vor. Die SVR-Raten für nicht vorbehandelte Patienten mit hoher Ausgangsviruslast (> 800.000 IU/mL) lagen für die Dreifachtherapie (Peginterferon/Ribavirin/Telaprevir) bzw. die duale Therapie (Peginterferon/Ribavirin) bei 74% bzw. 36% (RR 2,03 [1,72, 2,41]), während sich die SVR-Raten für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast für die beiden Therapieschemata mit 78% und 70% (RR 1,12 [0,93, 1,35]) nicht statistisch signifikant unterschieden (Tabelle 10, Seite 36 der Dossierbewertung). Das IQWiG stellt an dieser Stelle zur SVR fest, dass „*ein Zusatznutzen von Telaprevir für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast somit für diesen Endpunkt nicht belegt*“ sei (Seite 36 der Dossierbewertung). Leider berücksichtigt die Analyse nicht den Anteil der Patienten, die sich für eine auf 24 Wochen verkürzte Therapie qualifizieren. Es ist zu vermuten, dass die überwiegende Zahl der Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast eine eRVR erzielen und somit nur für 24 Wochen behandelt werden müssen. Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten schlägt daher entsprechende ergänzende Analysen vor, um zu einer abschließenden Beurteilung des Zusatznutzens von Telaprevir für diese Patientensubgruppe zu gelangen.

In der Telaprevir-Dossierbewertung führt das IQWiG ferner aus, dass „*für die Indikation therapienaive Patienten mit Zirrhose ein Zusatznutzen von Telaprevir + Peginter-*

feron + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin nicht belegt⁶ sei (Seite 9 der Dossierbewertung). Ferner ergeben sich nach Ansicht des Instituts für vorbehandelte Non-Responder je nach Zirrhose-Status unterschiedliche Ergebnisse: „Für Patienten ohne Zirrhose liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von Telaprevir + Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin vor. Für Patienten mit Zirrhose liegt hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar) von Telaprevir + Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin vor.“ (Seite 9 der Dossierbewertung).

Nach Einschätzung des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zeigen sich in allen Telaprevir-Zulassungsstudien zusammengefasst deutliche und überzeugende Verbesserungen der SVR-Raten auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Fibrosestadien bzw. mit einer Leberzirrhose. Die Heilungsraten betragen in der ADVANCE Studie bei unvorbehandelten Patienten mit Zirrhose unter Telaprevir-basierter Therapie 71% vs. 38% unter der dualen Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin und für Patienten mit Zustand nach Relapse 84% vs. 13%. Vor dem Hintergrund, dass in Deutschland (leitliniengerecht) nur noch ein kleiner Teil von Patienten vor Therapiebeginn überhaupt leberbiopsiert wird, erscheint eine Betrachtung der SVR-Raten nach Fibrosestadium eher von akademischen denn von klinisch-praktischen Interesse. Das Ausmaß der Fibrose entspricht nur unterschiedlichen Stadien derselben chronischen Virusinfektion. Aufgrund eines deutlich erhöhten Leberzellkarzinom-Risiko wird allerdings für Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose gegenüber Patienten mit keiner oder einer geringen Fibrose in jeder Therapieleitlinie die besondere Indikation zur antiviralen Therapie herausgehoben. Die Notwendigkeit auch Patienten mit fortgeschrittenen Fibrosestadien in klinischen Studien mit neuen antiviralen Medikamenten zu behandeln, ergibt sich im Wesentlichen aus der Notwendigkeit, Daten zur Medikamentensicherheit und Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation zu generieren. Hier erscheinen in der Tat weitere Studien von Bedeutung zu sein, insbesondere unter Einschluss von Patienten mit weiter fortgeschrittenen Leberzirrhosestadien (z.B. Patienten mit einem Child-Pugh Stadium B).

Zusammenfassend betrachtet der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten die Zulassung der ersten HCV NS3/4A-Protease-Inhibitoren als einen Meilenstein in der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die mit dem Genotyp-1 infiziert sind. Der Zusatznutzen mit einer Verbesserung der dauerhaften virologischen Ansprechraten (SVR) um ca. 30% ist klinisch und wissenschaftlich als erheblich einzuschätzen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Stellungnahmen zu allgemeinen Aspekten sind dem Text (siehe oben) zu entnehmen!	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als Patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen-Cilag)</p> <p>Zur Einteilung von Patientengruppen:</p> <p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich terapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den terapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und terapienaiven Patienten betrachtet.</p> <p>Zur Methodik der Nutzenbewertung:</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der</p>

		<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite	Stellungnehmer	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)
Seite 4 Seite 9 Seite 29 Seite 36 Seite 67	Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Detaillierte Anmerkungen zu spezifischen Aspekten von Seite 4 / Seite 9 / Seite 29 / Seite 36 sowie Seite 67 sind dem Text (siehe oben) zu entnehmen! Alle zitierten Literaturstellen wurden dem Anhang der zugehörigen Email beigefügt.	Zur Stellungnahme zu Seite 4: Das dauerhafte virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar. Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppe der Patienten mit Ko-Infektion und mit Zirrhose enthalten ist. Für diese Patientengruppen liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor, es können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR

			<p>gemacht werden.</p> <p>Zur Stellungnahme zu Seite 9: Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat</p> <p>Zur Stellungnahme zu Seite 36: Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich terapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den terapienaiven Patienten</p>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>ten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapienaiven Patienten betrachtet.</p> <p>Zur Stellungnahme zu Seite 67:</p> <p>Die Zulassung von Telaprevir, welche das verkürzte „response guided therapy“ (RGT) Therapieschema für die Behandlung umfasst, erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie. Das Dossier liefert keine Daten zum aktuellen Zulassungsstatus in dieser Population.</p>
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	02.02.2012
Stellungnahme zu	IQWiG-Berichte – Jahr 2012 Nr. 115 Telaprevir Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Version 1.0 (vom 12.01.2012)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 16.01.2012 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Jahr 2012 Nr. 115) zur Dossierbewertung von Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Produkt in der Entwicklung aus der Substanzklasse der Cyclophilin- A- Inhibitoren sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1.) Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained virological response - SVR) als Heilung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C
- 2.) Hepatozelluläres Karzinom als Studienendpunkt in der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Novartis Pharma GmbH	<p>Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained virological response - SVR) als Kriterium für Heilung im Rahmen der Behandlung der chronischen Hepatitis C.</p> <p>Basierend auf der IQWiG-Bewertung von Telaprevir wurde das wichtigste Ziel in der Behandlung der chronischen Hepatitis C, nämlich die dauerhafte Elimination des Virus und damit die Heilung des Patienten, in Frage gestellt.</p> <p>Gemäß der deutschen Hepatitis-C-Leitlinie „Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012“ (1) ist eine chronische Hepatitis C als „<i>länger als 6 Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV (HCV-RNA positiv) definiert. Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus und, damit verbunden, die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Als Surrogatmarker der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay. Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden.</i>“</p> <p>Ebenso unterstützt das Robert-Koch-Institut in seiner</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

Publikation „Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt Heft 15 Juni 2003 Hepatitis C“ das Konzept der Heilung einer HCV durch anhaltendes virologisches Ansprechen. Darin wird dieser Parameter „als negativer HCV RNA-Nachweis 6 Monate nach Therapieende definiert. Hierbei kann man mit sehr hoher Sicherheit davon ausgehen, dass der Therapieerfolg anhaltend ist“ (2).

In der aktuellen Präsentation der laufenden deutschen LOTOS-Studie (3) wurde der Langzeitnutzen eines SVR bei chronischen HCV-Patienten in Deutschland prospektiv seit 2003 verfolgt. Unter den 2.606 teilnehmenden Patienten besteht eine klare Korrelation von SVR und Leber-assoziiierter Morbidität und Mortalität. Des Weiteren präsentierten Morisco et al. (4) Daten einer großen Kohortenstudie mit einer Dauer von bis zu 20 Jahren. Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, die dauerhaftes virologisches Ansprechen zeigten (SVR), blieben HCV-RNA-negativ und hatten eine sehr niedrige Mortalitätsrate. Beide aktuelle Studien stützen die Bedeutung des anhaltenden virologischen Ansprechens als geeigneter Endpunkt für die Behandlung von HCV.

Der Nachweis von HCV-RNA im Blut korreliert mit hohen Ansteckungsrisiken und mit der sozialen und beruflichen Einschränkung der Patienten

SVR stellt nicht nur einen bedeutenden Parameter für Morbidität und Mortalität bei betroffenen Patienten dar, sondern auch im Hinblick auf die Verbreitung des Virus in der Gesamtbevölkerung. Im Gegensatz zu anderen Formen der Virushepatitis gibt es gegen HCV bisher keine

Impfung. Deshalb sind Maßnahmen zur Infektionsvorbeugung unbedingt notwendig, um eine Ausbreitung in der Bevölkerung zu verhindern. Durch eine effektive medikamentöse Eliminierung des Virus bei Infizierten (definiert als anhaltendes virologisches Ansprechen, bzw. SVR) können erhebliche Gesundheitsrisiken für die Allgemeinheit verringert werden.

Geltende Vorschriften für HCV-positive Arbeitnehmer, mit denen eine Ausbreitung der Virusinfektion vermieden werden soll, orientieren sich an der Messung von SVR und erkennen diesen Endpunkt demnach als Heilungsparameter an.

Arbeitnehmer, die Tätigkeiten durchführen bei denen es regelmäßig und in größerem Umfang zu Kontakt mit Körperflüssigkeiten, -ausscheidungen oder -gewebe kommen kann, müssen gemäß §15 Biostoffverordnung sowie der Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA 250) (5;6), auf eine HCV-Infektion untersucht werden. Diese Untersuchungen müssen je nach Infektionsrisiko in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Dabei sind Studierende der Medizin und Zahnmedizin und selbstständig Tätige wie niedergelassene Ärzte und Hebammen einzubeziehen (5;7). HCV-Positive müssen über ihre Infektion und die Konsequenzen für sich und die von ihnen betreuten Patienten aufgeklärt werden. Des Weiteren müssen die HCV-Positiven über mögliche Therapien informiert werden (8).

Es ist demnach von entscheidender Bedeutung, bei der Bewertung des Nutzens einer therapeutischen Maßnahme bei chronischer Hepatitis C auch weiterhin den Fokus auf die Heilung der Viruserkrankung, d.h. die dauerhafte Elimination von HCV zu legen und nicht auf den End-

punkt hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu verlagern, wie durch das IQWiG vorgeschlagen.

Übereinstimmend mit den Vorgaben von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), dem Robert Koch-Institut und der Fachgesellschaft (DGVS) unterstützt Novartis den Standpunkt, dass eine Elimination des HCV-Virus eine Heilung impliziert.

Die Position des IQWiG, SVR als einen HCC-Surrogatparameter zu interpretieren und nicht als relevanten Heilungsendpunkt anzuerkennen, stellt das Recht der betroffenen Patienten in Frage, von HCV geheilt zu werden.

<p>Novartis Pharma GmbH</p>	<p>Hepatozelluläres Karzinom als Studienendpunkt in der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion</p> <p>Das IQWiG stellt in seinem Bericht (Nr. 115) zur Dossierbewertung von Telaprevir fest, dass als patientenrelevanter Endpunkt in der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion das HCC heranzuziehen ist.</p> <p>Die Bewertung der Morbidität im Hinblick auf SVR allein auf den Endpunkt Hepatozelluläres Karzinom abzustellen, ignoriert, dass ein Patient bereits Jahre zuvor unter schweren Symptomen und Folgeerkrankungen seiner chronischen Hepatitis-C-Infektion leidet: Die Leberzirrhose kann mit der Abnahme der allgemeinen Leistungsfähigkeit bis hin zur Arbeitsunfähigkeit, mit der hepatischen Enzephalopathie, Aszites, akutem Leberversagen und mit Ösophagusvarizen und der Folge von oberen gastrointestinalen Blutungen einhergehen (9). Das Fortschreiten der Erkrankung und das mögliche Auftreten dieser schwerwiegenden Folgekomplikationen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion kann ebenfalls durch eine dauerhafte Viruselimination verhindert werden.</p> <p>Bei der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion handelt es sich um eine langsam fortschreitende Erkrankung: Nach 20 Jahren entwickeln 20-30 % der Patienten eine Leberzirrhose. Diese Patienten haben ein Risiko von 10 % in den nächsten 5 Jahren an einem HCC zu erkranken (10). Die Inzidenz eines HCC entspricht demnach circa 2-3 %, woraus sich ableiten lässt, dass eine Studie mit dem vom IQWiG benannten Endpunkt eine hohe Fallzahl bzw. Studienpopulation und eine Laufzeit von 20-25 Jahren benötigen würde, um ein statistisch signifikantes Ergebnis unter Therapie belegen zu können.</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag), darüber hinaus wirkt sich die Stellungnahme nicht auf die Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens aus.</p>
-----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Wie in Punkt 1 bereits ausgeführt und in den Leitlinien des CHMP für die Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion dargestellt, sollte das Hauptziel der Therapie sein, das Virus, gemessen am dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR), zu eradizieren und damit das Risiko des Patienten für Folgekomplikationen, wie die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, um 57 bis 75 % zu senken (11;12). Basierend auf dem Endpunkt SVR kann dieses Ziel mit einer angemessenen Studienpopulation und einer Studiendauer von circa 1,5 Jahren erreicht werden. Eine effektive Therapieoption kann den betroffenen Patienten somit so schnell wie möglich zur Verfügung gestellt werden.

Ein weiterer Aspekt, der im Hinblick auf den geforderten Endpunkt HCC in Betracht gezogen werden muss, ist die Möglichkeit der Operationalisierung in den Studien: Die primäre Diagnostik umfasst bildgebende Verfahren, Bestimmung der Alphafetoprotein-Serumkonzentration, sowie die Biopsie. Die Bestimmung der Alphafetoprotein-Serumkonzentration und die Ultraschographie zeigen eine geringe Sensitivität (25–65 % bzw. 65 %) und können daher nicht zur alleinigen Diagnostik des HCC herangezogen werden. Die Computertomographie (CT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) werden nicht empfohlen, da die Sensitivität, Spezifität, sowie die positiven und negativen prädikativen Werte nicht bekannt sind und die Anwendung mit hohen Kosten sowie möglichem gesundheitlichen Schaden einhergeht (13). Eine regelmäßige Biopsie ist für die eingeschlossenen Patienten unzumutbar und unethisch und würde daher nicht von einer Ethikkommission bewilligt werden.

Der vom IQWiG als Beleg für einen Nutzen der HCV-

	Therapie geforderte Endpunkt ‚HCC‘ ist somit zurückzuweisen, da die erforderliche Studiendauer und damit die Belastung der Patienten erheblich wären und die adäquate Operationalisierung des Endpunktes aus ethischen Gründen fraglich ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 2010 Feb;48(2):289-351.
- (2) Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Hepatitis C. Robert-Koch-Institut, Statistisches Bundesamt, editors. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 15.
- (3) Reimer J, Hueppe D, Sandow P, Naumann U, Goelz J, Christensen S, et al. Long-term benefits of sustained virological response (SVR) in patients with chronic Hepatitis C (CHC) virus infection: The German LOTUS EASL 2011 - Poster-Präsentation. <http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract274.htm> 2011
- (4) Morisco F, Stroffolini T, Granata R, Donnarumma L, Guarino M, Caporaso N. Long-term clinical, biochemical and virological outcomes after successful HCV-therapy EASL 2011 - Poster-Präsentation. <http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract263.htm> 2011
- (5) Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen (Biostoffverordnung - BioStoffV) - Zuletzt geändert durch Art. 3 V v. 18.12.2008 I 2768. *Bundesgesetzblatt Teil I* 1999 1999 Jan 27.
- (6) TRBA 250. *Bundesarbeitsblatt* 7-2006, S 193 2006 Jul.
- (7) Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Handlungsanleitung für die arbeitsmedizinische Versorgung nach dem Berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G42 "Tätigkeiten mit Infektionsgefährdung". BGI/GUV-I 504-42 2010 Feb.
- (8) Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur Prävention der nosokomialen Übertragung von Hepatitis B Virus (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) durch im Gesundheitswesen Tätige. Lengerich: Papst Science Publishers 2007 Jul;139-47.
- (9) Hahn J-M. *Checkliste Innere Medizin*. Thieme Georg Verlag; 1997.
- (10) European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C. Doc Ref EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 2008 Apr 24.
- (11) 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 Mar;8(3):280-8, 288.
- (12) Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 Feb;8(2):192-9.
- (13) El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011 Sep 22;365(12):1118-27.

5.5 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	05. 02. 2012
Stellungnahme zu	Telaprevir (INCiVO®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Grundlage des Beschlusses bildet die Rechtsverordnung</p> <p>Die Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV § 5 Abs. 7) ordnet der "Heilung einer Erkrankung" einen erheblichen Zusatznutzen zu. Das IQWiG reduziert unzulässig den gesetzlichen Kriterienkatalog, indem es eine „Heilung der Erkrankung“ nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen begegnet durchgreifenden rechtsstaatlichen Bedenken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es besteht kein Ermessen eines beauftragten Instituts, einzelne vom Verordnungsgeber vorgegebene Kriterien zu erweitern, zu verengen oder zu ignorieren. Das gilt insbesondere auch für das ausdrücklich genannte Kriterium der Heilung einer Erkrankung. Die Formulierung "insbesondere" unterstreicht nach allgemeinem juristischen Sprachgebrauch, dass jedenfalls bei einer Heilung der Erkrankung ein erheblicher Zusatznutzen zwingend "vorliegt". Geprüft werden muss lediglich, ob eine Heilung erreicht wird. • In der medizinischen Wissenschaft und Praxis bedeutet eine dauerhafte Viruselimination „Heilung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV) Infektion“. 	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)

	<p>Eine chronische HCV Infektion gilt nach allgemeiner Ansicht der medizinischen Fachkreise als geheilt, wenn 24 Wochen nach Therapieende immer noch Virusfreiheit (SVR) nachgewiesen werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit Heilung der chronischen HCV Infektion wird die Infektionskette unterbrochen und es wird eine weitere Verbreitung des krankheitsauslösenden Virus in der Bevölkerung und damit auch in der GKV-Versichertengemeinschaft gestoppt. Neue Morbidität/Mortalität (durch Ansteckung) wird reduziert. • Randomisierte Studien mit dem Ziel zu untersuchen, wieviele Spätkomplikationen der chronischen HCV Infektion verhindert werden können, sind ethisch nicht genehmigungsfähig, faktisch undurchführbar und verstießen gegen das Grundrecht auf Leben: Infizierten Patienten kann eine heilende Therapie aus wissenschaftlichem Interesse nicht über Jahrzehnte vorenthalten werden. 	
MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Einheitliche Indikation entgegen Zulassungsstatus rechts- und sachwidrig geteilt</p> <p>Das IQWiG hat "<i>das Gesamtanwendungsgebiet in 5 Indikationen aufgeteilt und separat bewertet</i>" (S. 11 der Nutzenbewertung von Telaprevir). Dies steht im Widerspruch zum zugelassenen Anwendungsgebiet: Telaprevir</p>	<p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich</p>

	<p>besitzt eine (1) einheitliche Indikation.</p> <p>Weder das SGB V noch die AM-NutzenV oder die G-BA VerfO lassen ein Ermessen des IQWiG oder des G-BA erkennen, das behördlich zugelassene Anwendungsgebiet zu variieren. Der Gesetzgeber des SGB V versteht unter dem Begriff "Anwendungsgebiet" nicht Patienten-Gruppen, die sich innerhalb des behördlich zugelassenen Anwendungsgebietes nach der Anwendungsdauer oder dem vorherigen Ansprechen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden. Insbesondere Abweichungen in den <i>"Angaben über die Dosierung, die Art oder die Dauer der Anwendung"</i> (§ 29 Abs. 2a Nr. 1 AMG) begründen keine neue Zulassung (§ 29 Abs 3 Nr. 3 AMG) und damit auch kein separates Anwendungsgebiet im Sinne des § 2 Abs. 2 AM-NutzenV.</p>	<p>therapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den terapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und terapienaiven Patienten betrachtet.</p>
MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Fehlende Fehlerkontrolle für falsch positive Sub(sub)gruppenergebnisse</p> <p>In der Bewertung des IQWiG's finden sich auch Aussagen zu Subgruppen von Subgruppen, z. B. für terapienaive Patienten ohne Zirrhose, aber hoher Viruslast.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In diesem Zusammenhang ist unklar, welche Staffelungstiefe für Subgruppenanalysen im Rahmen einer AMNOG-Frühbewertung sinnvoll ist: univariate Subgruppen (1 Merkmal), bivariate Subgrup- 	<p>Argument wirkt sich auf die Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht aus.“</p>

	<p>pen (2 Merkmale gleichzeitig), trivariate Subgruppen (3 Merkmale gleichzeitig) ...</p> <ul style="list-style-type: none">• Noch unklarer ist, wie bei solch hoch multiplen Subgruppenanalysen für den Fehler 1. Art kontrolliert wird, d.h. für falsch positive Subgruppenergebnisse. <p>Eine kritischere Distanz gegenüber Subgruppenergebnissen und eine methodische Klärung in den Allgemeinen Methoden des Instituts erscheint uns dringend geboten.</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	3.2.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir/Incivo
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung von Telaprevir durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Da BI in derselben Indikation die Zulassung eines Wirkstoffs mit einem vergleichbaren Wirkmechanismus wie Telaprevir anstrebt, ist unser Unternehmen mittelbar von der Nutzenbewertung von Telaprevir betroffen und somit nach unserer Auffassung Stellungnahmeberechtigt.	
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	<p>Relevanz des Endpunktes „dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (SVR):</p> <p>Das IQWiG betrachtet das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) als Surrogatendpunkt für hepatozelluläre Karzinome (HCC). Auf dieser Grundlage stellt das IQWiG für einzelne Indikationsgruppen Hinweise auf das Vorliegen eines Zusatznutzens fest, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sei.</p> <p>Unserer Ansicht nach ist SVR kein Surrogat, sondern ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt, der mit Heilung gleichgesetzt werden kann: Bislang existiert von Seiten des G-BA (Verfahrensordnung) [1] bzw. IQWiG (Allgemeine Methoden, Version 4.0) [2] keine Vorgabe, wie im Prozess der Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen eine Heilung wissenschaftlich zu belegen</p>	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)

ist. Eine Operationalisierung ausschließlich über den Parameter Mortalität, wie bei der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor erfolgt (siehe S.86, [3]), ist bei Erkrankungen, die vielfach nicht bzw. nur mit langer Verzögerung zum Tode führen, nicht zielführend. Eine chronische HCV-Infektion verläuft in aller Regel weitgehend symptomfrei, solange noch keine Langzeitkomplikationen aufgetreten sind. Daher lässt sich in dieser Phase eine Heilung nicht am Erreichen eines symptomfreien Zustands festmachen. Im Fall einer Infektionskrankheit ist allgemein etabliert, dass die Elimination des krankheitsauslösenden Erregers elementarer Bestandteil einer Ausheilung ist. Die erfolgreiche Elimination des Hepatitis C Virus, die auch lang nach Ende der antiviralen Therapie Bestand hat (langfristiges virologisches Ansprechen, also SVR), ist hier der geeignete Beleg für die Ausheilung.

Dies wird durch zwei jüngst publizierte Arbeiten untermauert: Maruoka *et al.* [4] untersuchten retrospektiv den Langzeitverlauf von 467 Patienten mit chronischer Hepatitis C über im Mittel 8 Jahre und dokumentierten eine signifikante Erholung der Serum-Albuminspiegel sowie eine signifikante Reduktion der ALT-Spiegel bei denjenigen Patienten, die unter einer Interferon-Therapie eine SVR erreicht hatten (n=207). D'Ambrosio *et al.* [5] untersuchten 38 HCV-Patienten mit Leberzirrhose, die infolge einer Therapie eine SVR erreichten. An gepaarten Leber-Biopsien, die vor Beginn und nach im Mittel 5 Jahren nach Ende einer Behandlung gewonnen wurden, zeigten die Autoren eine relevante Rückbildung von Zirrhosetypischen histologischen Veränderungen, inklusive einer Abnahme des Kollagen-Gehalts. Zusammengefasst weisen diese Arbeiten darauf hin, dass bei Hepatitis C-Patienten die Viruselimination zu einer signifikanten Verbesserung der Syntheseleistung der Leber, einer Reduk-

tion der Zellschädigung sowie zu einer zumindest partiellen Rückbildung bereits eingetretener Zirrhose-typischer Veränderungen der Gewebsstruktur führen kann.

Neben der medizinischen Fachwelt, sehen auch die Zulassungsbehörden und die Leitlinien der Fachgesellschaften SVR als einen patientenrelevanten Endpunkt an und setzen ihn mit der Heilung der Erkrankung gleich (siehe Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung für Boceprevir, S.24-32, [6]).

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5 Absatz 7 [7] liegt bei Heilung ein erheblicher Zusatznutzen vor: *„Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, **insbesondere eine Heilung der Erkrankung**, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“*

Auch § 5 (7) des 5. Kapitels der Verfahrensordnung „Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ [1] besagt, dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, **insbesondere eine Heilung der Erkrankung**, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 23 Absatz 1 VerFO des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO bezeichnet in ihrem Fact Sheet No. 164 (Stand Juni 2011) [8] die Hepatitis C-Infektion als heilbare Erkrankung und nimmt dabei explizit Bezug auf die neuen direkt antiviral wirksamen Arzneimittel: „*HCV infection is curable using increasingly effective antivirals.*“

Auch die deutschen medizinischen Fachgesellschaften setzen in ihrer aktuellen Hepatitis C-Leitlinie die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum mit der Ausheilung der Erkrankung gleich [9].

Daher müsste für Telaprevir ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt werden, und es stellt sich die Frage, warum das IQWiG den Zusammenhang zwischen SVR und Heilung (und damit der obigen Argumente) nicht anerkennt: Die alleinige Fokussierung auf die IQWiG-Methoden ist nicht sinnvoll und ethisch fragwürdig: Die Validierung gemäß der IQWiG-Methoden ist aufgrund der jahrzehntelangen weitgehend asymptomatischen Zeitspanne zwischen der Infektion und der Entwicklung patientenrelevanter Komplikationen (wie Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Tod) nicht praktikabel. Wenn einer neu entwickelten hoch wirksamen Therapie bis zum endgültigen Beweis eines Effekts auf Langzeitkomplikationen der Innovationscharakter abgesprochen wird, würde einer großen Zahl von Patienten die Behandlung mit dieser Therapie und somit die Chance auf Heilung der Hepatitis C vorenthalten. Zudem sprechen ethische Aspekte auf Studienebene gegen das vom IQWiG beschriebene Verfahren der Validierung: Patienten im Kontrollarm hätten unter Umständen über Jahre keinen Zugang zu innovativen, wirksamen Arzneimitteln.

	<p>Aber selbst, wenn SVR nach Auffassung des IQWiG ein Surrogat darstellt, ist dieses als ausreichend valide für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu betrachten. Bucher (2008) [10] hat sich mit Nutzen und Grenzen von Studien mit Surrogatendpunkten für die klinische Entscheidungsfindung auseinander gesetzt. In dieser Arbeit wird ein kritischer Umgang mit Surrogatparametern angemahnt. Explizit werden allerdings als Beispiele für valide Surrogatparameter die HI-Viruslast bzw. die CD₄-Zellzahl im Rahmen einer HIV-Infektion genannt. Lt. Bucher war „<i>die Entscheidung der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration), neue antiretrovirale Medikamente aufgrund ihres Wirkungseffektes auf die Surrogatendpunkte CD4-Zellzahl und HI-Viruszelllast zuzulassen, richtungsweisend und rettete Tausende von Patienten vor AIDS oder Tod.</i>“ Die Parallelität zum Endpunkt SVR bei der Hepatitis C-Infektion ist unverkennbar, wobei bei Hepatitis C die Viruslast nicht nur reduziert wird, sondern das Virus sogar komplett eliminiert wird.</p>	
<p>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG</p>	<p>Umgang des IQWiG mit Subgruppenanalysen und Konsequenzen für die G-BA-Entscheidung:</p> <p>Das IQWiG hat innerhalb weniger Wochen Bewertungen zu zwei Nutzendossiers für Substanzen aus derselben Wirkstoffklasse mit identischem Wirkmechanismus vorgelegt (Dossierbewertung zu Auftrag A11-17 – Boceprevir; Dossierbewertung zu Auftrag A11-25 – Telaprevir), auf deren Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss über Vorliegen und Ausmaß eines Zusatznutzens dieser beiden Wirkstoffe zu entscheiden hat. Im Hinblick auf die Wettbewerbsneutralität einer G-BA-Entscheidung sollte in solchen Fällen eine bestmögliche methodische Übereinstimmung angestrebt werden.</p>	<p>Hierzu s.o. bei „Aufteilung der therapienaiven Patientenpopulation“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

Bei den beiden o.g. Dossierbewertungen durch das IQWiG ist das im Hinblick auf die Definition relevanter Patientensubgruppen nicht der Fall. Bei der Bewertung von Telaprevir durch das IQWiG wurden Patienten mit einer begleitenden Infektion durch das HI-Virus oder HB-Virus explizit von der Nutzensaussage ausgenommen. Bei der Bewertung von Boceprevir geschah dies nicht, sodass ein Zusatznutzen pauschal auch für solche Patienten anzunehmen ist, obwohl für beide Wirkstoffe bei den berücksichtigten Studien dasselbe Ausschlusskriterium (Ko-Infektion mit HIV oder HBV) angewandt wurde. Desweiteren wurde bei der Bewertung von Telaprevir die Gesamtpopulation gesondert nach ihrer Ausgangsviruslast betrachtet, was zur Beschränkung der Nutzensaussage auf die Gruppe der Patienten mit hoher Ausgangsviruslast führte. Bei der Bewertung von Boceprevir erfolgte eine solche Subgruppenbetrachtung nicht, obwohl dies anhand der vorgelegten Daten möglich gewesen wäre. Es liegen somit relevante Unterschiede im Vorgehen beider Bewertungen vor, die zu medizinisch nicht begründbaren abweichenden Nutzensaussagen führten. Daher stellt sich die Frage, ob diese Dossierbewertungen durch das IQWiG eine valide Entscheidungsgrundlage für den G-BA für das gesamte Indikationsgebiet der neuen direkt antiviral wirkenden Substanzen bei der chronischen HCV-Infektion darstellen können.

Darüber hinaus ist das unterschiedliche Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung des Nutzens und des Schadens in der Subgruppe der therapienaiven cHCV-Patienten ohne Zirrhose und mit niedriger Ausgangsviruslast kritisch zu hinterfragen. Bei der Betrachtung des Nutzens hat das IQWiG die Population auf die definierte Subgruppe begrenzt und damit einen erheblichen Verlust

an statistischer Power in Kauf genommen. Auf Grundlage einer Interaktionsanalyse hat das IQWiG einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Stratifizierungsmerkmal Ausgangsviruslast festgestellt, obwohl die betrachtete Subgruppe in der G060-A6-Studie nicht eindeutig zu bestimmen war, was den explorativen Charakter solcher einer Post-hoc-Subgruppenanalyse hervorhebt. Hierbei handelt es sich allerdings lediglich um eine quantitative, nicht jedoch um eine qualitative Interaktion, sodass das relative Risiko für das Erreichen einer SVR auch für die Subgruppe der Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast > 1 ist. Prinzipiell könnte auch für diese Subgruppe ein Nutzen gegeben sein. Aufgrund des beschriebenen Verlustes an statistischer Power enthält das 95%-Konfidenzintervall jedoch den Wert 1, sodass es nicht möglich ist, für die isoliert betrachtete Subgruppe den Nachweis eines statistisch signifikanten Nutzens zu erbringen. Hier ist zu beachten, dass die Fallzahl einer Studie mit dem Effekt in der gesamten Population geplant wird und die Fallzahl nicht dafür festgelegt wird, dass auch in kleinen Subgruppen signifikante Ergebnisse zu erwarten sind.

Bei der Bewertung des Schadens legt das IQWiG hingegen die berichteten Schadensereignisse für die Gesamtpopulation der cHCV-Patienten ohne Zirrhose zugrunde und attestiert ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko bestimmter unerwünschter Ereignisse. Wäre hier gleichfalls nur die Subgruppe der Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast betrachtet worden, wäre möglicherweise aufgrund des Verlustes an statistischer Power kein statistisch signifikanter Unterschied dokumentiert worden. In diesem Fall hätte die Bewertung nicht „Hinweis auf einen größeren Schaden von beträchtlichem Ausmaß“ lauten dürfen sondern „Größerer/geringerer Schaden nicht be-

	<p>legt“. Das IQWiG begründet sein Vorgehen damit, dass eine Auswertung der Schadensereignisse getrennt nach Subgruppen hoher versus niedriger Ausgangsviruslast nicht vom pharmazeutischem Unternehmen vorgelegt wurde. Es ist jedoch davon auszugehen, dass solche Daten auf Anfrage durch das pharmazeutische Unternehmen rasch hätten vorgelegt werden können. Da die vom IQWiG betrachteten Subgruppen jedoch nicht zur Zeit der Dossier-Einreichung feststehen (z.B. wurden bei Boceprevir und Telaprevir unterschiedliche Subgruppen betrachtet), wäre es problematisch von vorneherein für jede mögliche Subgruppe die Schadensereignisse getrennt anzugeben.</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V.
http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3025/2011_Kapitel%205%20VerfO_zweiseitig.pdf (Letzter Zugriff: 20.12.2011)
- [2] IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011.
https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf
(Letzter Zugriff: 20.12.2011)
- [3] IQWiG. IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 96, Ticagrelor –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (Letzter Zugriff: 20.12.2011)
- [4] Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Longitudinal changes of laboratory data of chronic hepatitis C patients with sustained virological response on long-term follow-up. J Viral Hepat 2012; 19(2): e97-e104
- [5] D'Ambrosio R, Aghemo A, Grazia Rumi M, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, Colombo M, Bedossa P. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of an SVR in HCV cirrhotic patients. Hepatology 2012 Jan 23 (Epub ahead of print); doi: 10.1002/hep.25606.
- [6] MSD SHARP & DOHME GmbH. 2011, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Boceprevir (VICTRELIS®), Modul 4A
Chronische Hepatitis C
- [7] Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324).
<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>
(Letzter Zugriff: 21.12.2011)
- [8] WHO. Fact Sheet No. 164 (Stand Juni 2011).
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (Letzter Zugriff 15.12.2011)
- [9] Sarrazin et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289-351
- [10] Bucher HC. Studien mit Surrogatendpunkten. Internist 2008; 49: 681-687

5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	03.02.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir (Incivo [®])
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstr. 29 80636 München Ansprechpartner: Detlef Nouvertné Dr. Michael May

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	<p>Kapitel 2.1 – Fragestellung</p> <p>Hier wird durch das beurteilende Institut eine Auftrennung des zugelassenen Anwendungsgebietes vorgenommen. In der Fachinformation (1) ist das zugelassene Anwendungsgebiet in Abschnitt 4.1 wie folgt beschrieben:</p> <p>INCIVO ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert: – die nicht vorbehandelt sind; – die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Damit umfasst die Zulassung ein homogenes Anwendungsgebiet, nämlich vorbehandelte und therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1. Die Auftrennung in Subgruppen erscheint daher nicht sachgerecht, steht zumindest teilweise im Widerspruch mit der Entscheidung der Zulassungsbehörde und kann somit letztendlich zu einer Verzerrung der Bewertung</p>	<p>Hierzu s.o. bei „Aufteilung der therapie-naiven Patientenpopulation“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

	führen.	
	<p>Kapitel 2.4.1 Morbidität – Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)</p> <p>Das IQWiG sieht SVR nicht als per se patientenrelevanten Endpunkt an und moniert fehlende Validierungsstudien. Gleichwohl werden Beobachtungsstudien erwähnt, in denen die Rate hepatozellulärer Karzinome (HCC) bei Patientengruppen mit SVR vergleichbar gering wie bei Patientengruppen ohne chronische Hepatitis C Infektion war und SVR einen ausreichend validen Surrogatparameter für das HCC darstellt.</p> <p>Aus unserer Sicht greift die Gleichsetzung der SVR als Surrogatparameter für das HCC zu kurz. Es ist Stand der Wissenschaft, dass das Erreichen der SVR mit Heilung gleichzusetzen ist (2). Diese Sicht teilt auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde EMA, welches in der aktuellen Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C ((3), derzeit in Überarbeitung) das Behandlungsziel mit Erreichen der SVR, das praktisch die Heilung der Viruserkrankung bedeutet, beschreibt. Daher ist auch die Vorgabe die SVR als primären Endpunkt in Zulassungsstudien vorauszusetzen, nachvollziehbar.</p> <p>Im Hinblick auf die Inzidenz des HCC ist in der aktuellen Fachliteratur eindeutig beschrieben, dass das Erreichen der SVR diese im Gegensatz zu Patientgruppen ohne SVR deutlich reduziert ((4);(5);(6)). Ebenso konnte in einer kürzlich veröffentlichten japanische Kohortenstudie in einer Patientengruppe mit einer SVR im Vergleich zu</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

	<p>Patienten ohne SVR sowie unbehandelten Patienten eine signifikant geringere Gesamt- und leberbedingte Mortalität nachgewiesen werden (7). Ein weiterer Punkt, welcher die Bedeutung der SVR als patientenrelevantem Endpunkt unterstreicht, ist die Infektionsprophylaxe gerade in Gruppen mit erhöhtem Risiko. Hier führt die Viruseradikation zu einer deutlich geringeren Neuinfektionsrate und damit nicht nur zu einem Nutzen für den Patienten sondern auch für sein persönliches Umfeld (8).</p> <p>Schlussendlich bleibt zu fordern, dass der SVR als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt dementsprechend in der Bewertung berücksichtigt wird. Eine Herabstufung als Surrogat ist nicht sachgerecht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	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)
		keine Anmerkungen	

Literaturverzeichnis

Referenzliste

- (1) Janssen-Cilag. Fachinformation Incivo®. 1-9-2011.
- (2) Sarazzin C. et al. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021 / 012. Gastroenterol 2010; 48(289):351.
- (3) European Medicine Agency - CHMP. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C [Letzter Zugriff: 30.01.2012].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003461.pdf . 1-11-2009.
- (4) 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(3):833-844.
- (5) Yu ML, Lin SM, Chuang WL, Dai CY, Wang JH, Lu SN et al. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. Antivir Ther 2006; 11(8):985-994.
- (6) Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology 2007; 45(3):579-587.
- (7) 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(2):291-299.
- (8) Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. Hepatology 2012; 55(1):49-57.

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir (Incivo®)
Stellungnahme von	Roche Pharma AG Emil-Barell-Str. 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gliederung	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Heilung</i> als eigenständige Nutzenkategorie zur Bewertung von Arzneimitteln • SVR als Endpunkt für die Nutzenkategorie <i>Heilung</i> • Kausalität des Zusammenhangs zwischen SVR und patientenrelevanten Endpunkten • Durchführung von Validierungsstudien für den Endpunkt SVR • Anzahl der Teilnehmer bei GBA-Anhörungen zur frühen Nutzenbewertung <p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vom IQWiG berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte zur Prüfung der SVR-Validität • Zusammenhang zwischen SVR und Gesamtmortalität • Zusammenhang zwischen SVR und leberbezogener Mortalität • Zusammenhang zwischen SVR und leberbe- 	

	<p>zogener Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR und Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens 	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Ulrich Alshuth	<p>Heilung als eigenständige Nutzenkategorie zur Bewertung von Arzneimitteln</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Die Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) benennt in §5 (7) Nr.1 Heilung neben Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen als eigenständige Nutzenkategorie für den Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens.</p> <p><u>Vorschlag</u></p> <p>Der GBA berücksichtigt diesen Sachverhalt im Rahmen des separaten Verfahrens zur Operationalisierung des Zusatznutzens, welches im Nachgang zur frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor initiiert wurde.</p>	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)
----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------

Ulrich Alshuth	SVR als Endpunkt für die Nutzenkategorie Heilung	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)
----------------	---------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------

Anmerkung

Bei einer chronischen Hepatitis-C Infektion werden die Leberzellschäden vor allem durch die Bekämpfung von virus-infizierten Leberzellen durch das Immunsystem verursacht. Nach Eliminierung des Virus kommt diese chronische, entzündliche, fibrosierende Aktivität des Immunsystems, die zu Zirrhose, Leberversagen, und hepatozellulärem Karzinomen führen kann, zum Stillstand und die Progression der Lebererkrankung kann gestoppt werden (Sarrazin 2010).

Eine dauerhafte Elimination des Hepatitis C- Virus ist daher gleichbedeutend mit einer Heilung (Pearlman 2011).

Eine SVR wird allgemein als Heilung einer chronischen Hepatitis-C Infektion angesehen, da ein erneutes Auftreten von Hepatitis C Viren nach Erreichen einer SVR extrem selten ist (< 1 %) (Pearlman 2011) und vermutlich eher eine Re-Infektion darstellt.

Neben den patientenrelevanten Gesichtspunkten einer Heilung, d.h. Verringerung von Mortalität und Morbidität und Verbesserung der Lebensqualität, muss auch die gesundheitspolitische Komponente einer Heilung berücksichtigt werden, die darin liegt, dass eine Verbreitung des Virus durch Übertragung auf weitere Personen, z.B. auch Mutter-Kind-Übertragungen verhindert werden.

Vorschlag

Der GBA akzeptiert die SVR als patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenkategorie "Heilung der chronischen Hepatitis C". Dies ermöglicht die Quantifizierung

	des Zusatznutzens nach §5 (7) Nr.1 AM-NutzenV.	
--	------------------------------------------------	--

Ulrich Alshuth	<p>Kausalität des Zusammenhangs zwischen SVR und patientenrelevanten Endpunkten</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Eine Voraussetzung für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen einem Surrogat-Parameter und einem patientenrelevanten Endpunkt ist das Vorliegen einer pathophysiologischen Kausalkette.</p> <p>Übersichtsartig lässt sich diese wie folgt zusammenfassen: Nach einer Infektion mit dem HC-Virus versucht das Immunsystem, das HC-Virus zu bekämpfen, was ihm aber bei chronischer HCV-Infektion bedingt durch die hohe Variabilität des HC-Virus nicht gelingt. Die Folge dieser permanenten Aktivität des Immunsystems sind Zell- und Organschäden. Die Merkmale eines Patienten haben grundsätzlich keinen Einfluss auf das Vorhandensein dieser Vorgänge, sondern nur auf die Ausprägung der Merkmale im Laufe der Zeit. Die dauerhafte Elimination des Virus (=SVR) führt dazu, dass das Immunsystem nicht weiter vergeblich das HC-Virus bekämpft und der damit bedingte Fortgang von immunologisch bedingten Zell- und Organschäden gestoppt wird.</p> <p>Die pathobiologische Kausalkette bei Hepatitis C wird nachfolgend im Detail beschrieben (siehe folgende Lehr-</p>	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)
----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------

bücher: Häussinger et Niederau, 2001; Dancygier 2003; Manns et Wedemeyer, 2006). Diese Beschreibung verdeutlicht die Stellung der SVR und der patientenrelevanten Endpunkte in der Kausalkette.

Die Übertragung des Hepatitis-C-Virus erfolgt in der Regel parenteral, d.h. meistens durch direkten Kontakt mit kontaminiertem Blut, eher selten auch durch andere Körperflüssigkeiten (Speichel, Schweiß, Tränen, Sperma, Muttermilch). Vor der Einführung des Blutspendescree- nings auf HCV-Antikörper gehörte die Transfusion von Blut und Blutprodukten zu den Haupttransmissionsfakto- ren für das HC-Virus. Das Hauptrisiko für die Übertra- gung des HC-Virus ist zurzeit der intravenöse Drogenge- brauch durch einen gemeinsamen Gebrauch von Sprit- zen und Nadeln (*needle sharing*).

Eine akute Hepatitis C ist eine vor weniger als sechs Monaten erworbene Infektion mit dem HC-Virus. In ca. 50-85% der Fälle geht eine akute Hepatitis C in eine chronische Verlaufsform (> 6 Monate) über. Eine akute HCV-Infektion kann mit sensitiven molekularbiologischen Nachweis-verfahren (z. B. qualitative PCR, real-time PCR oder TMA) bereits innerhalb von 1-2 Wochen nach der Exposition festgestellt werden, während Anti-HCV- Antikörper typischerweise erst 7-8 Wochen nach der In- fektion nachweisbar sind (serodiagnostisches Fenster). Der Nachweis von HCV-RNA ist somit die Methode der Wahl zur Diagnostik einer akuten sowie auch einer chro- nischen HCV-Infektion. Dabei ist zu beachten, dass im Verlauf der akuten Hepatitis C die HCV- Viruskonzentration stark schwanken kann, so dass in- termittierend die HCV-RNA nicht nachweisbar sein kann.

Auch bei der chronischen Hepatitis C sind Schwankungen möglich, jedoch in geringerem Umfang. Die durchschnittliche Viruslast im Blut beträgt $10^5 - 10^7$ Mio. IU pro ml. Die virale Halbwertszeit beträgt 3-5 Stunden und eine tägliche Virusproduktion sowie Abbaurate im Bereich von 10^{12} Viruspartikeln. Bei einer angenommenen Rate infizierter Leberzellen von ca 10% ergibt sich bei einer Gesamtzahl von 2×10^{11} Hepatozyten eine tägliche Virusproduktion von ca. 50 Viruspartikeln pro Tag.

Die molekularbiologische Beschreibung des HCV führte zur Einordnung des Virus als eigene Gattung der Hepaciviren in der Familie Flaviviridae. Das HC-Virus repliziert im Zytoplasma. Es lässt sich im Serum und in Blutlymphozyten (vor allem B-Zellen) nachweisen. Das HCV ist ein hepatotropes Virus, gleichzeitig bleibt festzustellen, dass ca. 30% des gesamten Blutvolumens die Leber pro Minute passieren. Immunologisch ist die Leber der Sitz des unspezifischen Immunsystems. In der Leber befinden sich die „Kupferschen Zellen“, die als sessile Makrophagen zur Phagozytose fähig sind und Zytokine freisetzen können, die das Vorhandensein einer Infektion signalisieren. Wird eine Immunantwort gegen ein hepatotropes Virus induziert, erfolgt die klonale Proliferation antigen-spezifischer Lymphozyten in den regionalen Lymphknoten. Die aktivierten Lymphozyten treten dann in die Blutbahn ein und werden so in die Leber transportiert, wo sie ihre Effektorfunktionen ausüben. Insbesondere die CD8+-T-Lymphozyten, die Viruspeptide erkennen können, die an MHC-Klasse-I Moleküle gebunden sind und auf der Zelloberfläche infizierter Leberzellen präsentiert werden, können durch Perforin/Granzym- und Fas-

aktivierte „death-pathways“ Apoptose induzieren.

Das HCV scheint für die infizierte Zelle nicht zytopathisch zu sein, damit ist die Höhe der Viruslast nicht für das Fortschreiten der Lebererkrankung primär verantwortlich, sondern die Anwesenheit des Virus an sich. Dies spiegelt sich in der Betrachtung des Surrogat-Endpunkts Viruslast als dichotomen Parameter wider (siehe Anmerkung „Durchführung von Validierungsstudien für den Endpunkt SVR“).

Die Aktivität des Immunsystems ist demnach für den Großteil der während der Infektion auftretenden Leberschäden verantwortlich und spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Infektion. Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C ohne Therapie führt bei ca. 30% der Patienten im Verlauf von 20-30 Jahren zur Leberzirrhose. Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C kann durch externe und interne Kofaktoren (hierzu gehören Alter, Dauer der Infektion, Immunschwäche, Alkoholkonsum, Ernährungsgewohnheiten, Medikamente u.a.) erheblich beeinflusst werden, außerdem verläuft die Zunahme der Leberschädigung mit der Zeit nicht linear, sondern mit zunehmendem Alter exponentiell, d. h. ein Erwerb einer Hepatitis C Infektion in höherem Alter kann zu einem schnelleren Verlauf der Pathogenese führen.

Histopathologisch verläuft die chronische Hepatitis C über zunehmende entzündliche Aktivität und zunehmenden Fibrosegrad. Die entzündliche Aktivität zeigt sich zu Beginn in lymphozytären Infiltraten in den Portalfeldern ohne Schädigung der Grenzlamelle zum Parenchym. Im

weiteren Verlauf werden die lymphozytären Infiltrate stärker, die Portalfelder werden verbreitert. Mottenfrassnekrosen mit Zerstörung der Grenzlamellen folgen bis hin zu Brückennekrosen zwischen Portalfeldern unter Einbeziehung der Zentralvene. Die Fibrose beginnt mit einer Bindegewebsfaservermehrung in den Portalfeldern, gefolgt von Überschreitung der Portalfelder und Bildung kompletter bindegewebiger Septen. Nach Beginn eines trabekulären Umbaus werden Pseudoläppchen nachweisbar, die eine kleinknotige mikroazinäre Struktur annehmen. Die komplett ausgeprägte Zirrhose entwickelt eine pathophysiologische Eigendynamik, die sich auf virusbedingte Leberschädigung aufpropft. Zusammengefasst beschreibt dies die leberbedingte Morbidität.

Die Ausbildung einer Leberzirrhose unter einer chronischen Hepatitis C Infektion verläuft insofern über die gleichen Stadien wie bei alkoholbedingter Zirrhose, nichtalkoholischer Steatohepatitis, oder Autoimmunhepatitis. Auslöser ist hier allerdings das HC-Virus, das über die Interaktion mit dem Immunsystem des Wirtes über den Verlauf der Krankheit entscheidet.

Um die Kette zur leberbedingten Morbidität (patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt) und der hiermit verbundenen erhöhten leberbedingten Mortalität zu durchbrechen, muss das HC-Virus eliminiert werden (Surrogatendpunkt), so dass die Interaktion mit dem Immunsystem endet. Dies kann durch eine Therapie der Hepatitis C, die erfolgreich mit einer SVR schließt, erreicht werden.

Die dargestellten pathophysiologischen Vorgänge laufen grundsätzlich unabhängig von Alter, Geschlecht, Geno-

	<p>typ (Poynard et al. 1997) oder Komorbiditäten der Patienten ab. Diese Faktoren beeinflussen zwar den Verlauf und die Ausprägung der HCV-Erkrankung, nicht aber die für die Erkrankung ursächlichen pathophysiologischen Mechanismen.</p> <p><u>Schlussfolgerung</u></p> <p>Da die pathophysiologische Kausalkette unabhängig von den oben beschriebenen Randbedingungen existiert, eignen sich alle im weiteren Verlauf genannten Studien potentiell zur Surrogat-Validierung. Speziell auf die „In-Label-Population“ bezogene Studien bedarf es nicht.</p> <p>Im Idealfall wird der Zusammenhang für alle Untergruppen gezeigt, so dass ein eventuell unterschiedliches Niveau deutlich wird. Liegt dies nicht vor, so kann auch in einer Annäherung über die SVR-vs.-Non-SVR-Ergebnisse auf die Subgruppen gefolgert werden.</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Ulrich Alshuth	<p>Durchführung von Validierungsstudien für den Endpunkt SVR</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Neben den ethischen Aspekten von placebo-kontrollierten Validierungsstudien, die den formalen Anforderungen gemäß IQWiG für eine Validierung genügen,</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>
----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>ist vor allem der große zeitliche Abstand zwischen SVR (bzw. Non-SVR) und der Manifestation des messbaren patientenrelevanten Endpunktes ein Hinderungsgrund für die Durchführung von Validierungsstudien. Dies wird nachfolgend an zwei Sachverhalten beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> •<u>Viruslast</u>: Für die Verwendung als Surrogat wird die Viruslast dichotom betrachtet (1. keine messbare Viruslast mehr (SVR) oder 2. noch vorhandene Viruslast (Non-SVR)). Durch Relapse und erneute Therapien kann sich dieser Status über die Zeit u.U. mehrfach ändern. •<u>Therapiewechsel</u>: SVR vs. Non-SVR-Patienten erhalten z.B. nach Relapse über die Zeit andere Therapien mit je unterschiedlichen Behandlungseffekten, deren Einfluss auf den Zusammenhang zwischen SVR und patientenrelevanten Endpunkten nicht adäquat beschrieben werden kann. <p><u>Schlussfolgerung</u></p> <p>Auf Grund der verfügbaren Evidenz für die Validität des Surrogatendpunktes SVR, den ethischen Aspekten und den hier beschriebenen methodischen Problemen ist die Durchführung von Validierungsstudien für den Endpunkt SVR aus unserer Sicht schwer realisierbar.</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Ralf Link	Anzahl der Teilnehmer bei GBA-Anhörungen zur frühen Nutzenbewertung	Die Anzahl der Vertreter der Stellungnehmer an der mündlichen Anhörung ist gemäß § 19 Abs. 2 Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegt
-----------	----------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Parteien, deren Produkt nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung ist, die aber Stellungnahme berechtigt sind, dürfen momentan nur mit zwei Vertretern an den GBA-Anhörungen teilnehmen. Diese Beschränkung ermöglicht es aber nicht, die für die Stellungnahme notwendigen fachlichen Bereiche vollständig abzudecken. Zu diesen notwendigen fachlichen Bereichen zählen mindestens die Bereiche Gesundheitspolitik & Erstattungsangelegenheiten, Medizin und Biostatistik.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Jede stellungnehmende Partei darf mit drei Vertretern an der Anhörung teilnehmen.</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	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)
S. 88, Abs. 2	Ulrich Alshuth	<p>Anzahl der vom IQWiG berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte zur Prüfung der SVR-Validität</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG fasst in seiner Dossierbewertung unter dem Überbegriff der „Konstrukte aus leberbezogenen Ereignissen“ eine Vielzahl von Ereignissen zusammen, die jedes für sich als patientenrelevant einzustufen ist. Die Übersichtsarbeit von Singal et al. (2010) differenziert zwar die hepatische Dekompensation nicht, aber schon Morgan et al. (2010) definieren hepatische Dekompensation als Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung oder spontan bakterielle Peritonitis. Darüber hinaus können folgende Ereignisse als patientenrelevant betrachtet werden: Ikterus, Ödeme, Gerinnungsstörung und Transplantationen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Im Kontext einer umfassenden Validitätsprüfung des End-</p>	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)

		punktes SVR sollten deshalb die Zusammenhänge zwischen SVR und den oben beschriebenen Morbiditäten im Einzelnen geprüft werden.	
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

S. 88, Abs. 2	Ulrich Alshuth	<p>Zusammenhang zwischen SVR und Gesamtmortalität</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der Heterogenität der Gesamtmortalität in den Studien wird nicht geteilt. Insbesondere die in der IQWiG-Dossierbewertung dargestellten 21.4% aus Bruno et al. (2007), die die obere Grenze der Heterogenität ergeben, sind bei der Verwendung des SVR-Nenners, der mit den SVR-Todesfällen korrespondiert, nur noch 4.84%.</p> <p>Damit reduziert sich die Variabilität der Gesamtmortalität auf eine Spanne von 0% bis ca. 7% (Obere Grenze: Backus et al., 2011), was eine Konsequenz der unterschiedlichen Beobachtungsdauern bzw. unterschiedlicher medianer Patientenalter sein kann und nicht per se als „unsicher“ (IQWiG-Dossierbewertung) zu bewerten ist.</p> <p>Es ist ohne Belegangabe in der IQWiG-Dossierbewertung nicht nachvollziehbar, woher die Aussage zum Sterblichkeitsrisiko vergleichbarer Populationen ohne HCV-Infektion stammt, bzw. wie dies zu bewerten ist.</p> <p>Daten aus einer dänischen Untersuchung deuten darauf hin, dass sich das Gesamtüberleben bei Patienten ohne Komorbiditäten und ohne Drogenmissbrauch in den ver-</p>	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)
------------------	----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>schiedenen Alters-gruppen nur wenig zwischen SVR-Patienten und der Population ohne HCV-Infektion unterscheidet (Omland et al., 2011).</p> <p>Darüber hinaus erscheint ein Vergleich zwischen erfolgreich behandelten Erkrankten und der Normalbevölkerung nicht zielführend für die Fragestellung innerhalb dieser Nutzenbewertung.</p> <p>Patienten mit HCV-Infektion können verschiedene Krankheitsstadien aufweisen (Sarrazin et al. 2010). Neben dem Alter bestimmt das Ausmaß der Lebererkrankung die Morbiditäts- und Mortalitätsrate innerhalb der Stadien. Patienten, die nicht-HCV-infiziert, aber vergleichbar lebererkrankt sind, weisen zum Beispiel eine Gesamtmortalitätsrate von 12 – 17% auf (Gonzales et al., 2011; Niddegger et al., 2003; Das et al., 2010).</p> <p>Bei der Betrachtung von Mortalität und Morbidität in einer Population HCV-infizierter Patienten sollten als zweckmäßige Vergleichspopulation HCV-infizierte Patienten herangezogen werden, deren HCV-Therapie nicht erfolgreich war (=Non-SVR).</p> <p>In dieser für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichspopulation (= Non-SVR) berichtet Backus et al. (2011) eine 5-Jahres-Gesamtmortalität von 14,4%. In den weiter unten beschriebenen zusätzlichen Studien zur Gesamtmortalität schwanken je nach Alter und Stadium der Erkrankung die Anteile der Gesamtmortalität in den Non-SVR-Gruppen zwischen 8 und 26%.</p> <p>Aussagen zur Gesamtmortalität bei Patienten mit erfolgreicher Hepatitis-C-Therapie (=SVR) im Vergleich zu Patien-</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

ten ohne SVR (entweder ohne jegliche Behandlung bzw. mit erfolgloser Behandlung (= non-SVR)) finden sich neben den vom IQWiG erwähnten zwei Studien (Bruno et al. 2007 und Backus et al. 2011) in folgenden Studien:

Braks et al. 2007 (retrospektiv):

Patienten mit Zirrhose, Ø-Alter 54,1, mittlere F-U Dauer: 7,7 J., p=0.002 bei SVR (0%) vs non-SVR (26,3%).

Fernández-Rodriguez et al. 2010 (retrospektiv):

Patienten mit Zirrhose (nur Child Puhg Turcotte A, n= 568 (SVR-Gruppe = 156 Patienten, Non-SVR-Gruppe = 352 Patienten), Ø-Alter 51, mittlere F-U Dauer 35 Mon.), in dieser Studie gab es 29 Todesfälle, davon 2 in der SVR Gruppe und 27 in der Non-SVR-Gruppe, der Anteil der Todesfälle an den Gruppen beträgt 1% (SVR) bzw. 8% (Non-SVR), das Gesamtüberleben nach 5 Jahren wird mit 98% bei SVR und 86% bei non-SVR (p= 0.005) angegeben.

Innes et al. 2011(retrospektiv):

14% der Patienten mit Zirrhose (n = 1215), Ø-Alter 41,8 J., mittlere F-U Dauer: 5,3 J., HR = 0.32 (0.17 – 0.94) bei SVR (13 events) vs non-SVR (75 events).

Maruoka et al 2011 accepted (retrospective):

721 Patienten aller Fibrosestadi, Ø-Alter 51,1 J., mittlere F-U Dauer: 9,9 J., Mortalitätsrate bei SVR (4,5%) vs non-SVR (20,8%), jährlich Mortalitätsrate bei unbehandelten Patienten / Patienten ohne/mit SVR beträgt 3,19%/J / 1,98%/J / 0,44% /J; signifikante Senkung des Risk Ratio uni- und multivariat auf 0.173 (CI 0.075 – 0.402).

		<p><u>Morgan et al, 2010 (prospektiv):</u></p> <p>Patienten mit Fibrosestatus F3 oder F4 (=Zirrhose), Ø-Alter 48,6 J. (SVR) und 49,6 J. (non-SVR), mittlere F-U Dauer: 86 Mon. (SVR), 79 Mon. (non-SVR), Mortalitätsrate (incl. Lebertransplantation) 2,9% bei SVR vs 20,7%; hazard ratio 0.17 (CI 0.06 – 0.46) (Model 1).</p> <p>Eine ältere retrospektive Studie von Yoshida et al. (2002) zeigte ebenfalls eine Senkung des Risk Ratios der Mortalität auf 0.148 (CI 0.064 – 0.343) im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit Risk Ratio von 1.9 (CI 1.3 – 2.8).</p> <p>Van der Meer et al (AASLD 2011) zeigten einen Unterschied in der 10 Jahres Mortalität von 9,8 % bei SVR (CI 3.0 – 16.6) und 23% bei non-SVR Patienten (CI 17.6 – 28.4), eine hazard ratio 3.2 bei non SVR vs SVR Patienten).</p> <p>Weitere Daten zur Gesamtmortalität mit signifikantem Vorteil für Patienten mit SVR präsentierten Bruno et al., AASLD 2011 (prospektiv) und Calvaruso et al. EASL 2011.</p> <p>Die Reduktion der Sterblichkeit auf 0 – 7% in Abhängigkeit von der Follow-up-Dauer führt bei der dargestellten Datenlage zu einer erheblichen Absenkung der Gesamtmortalität in den Bereich von der Population ohne HCV-Infektion.</p> <p>Die Konsistenz der Daten zeigt sich über alle Studien, d.h. die Datensicherheit resultiert nicht nur aus retrospektiven Beobachtungsstudien, sondern auch prospektiv angelegten Studien zum Vergleich von Patienten mit SVR vs non-SVR.</p>	
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorliegenden Daten sind unter Berücksichtigung vom Status der Lebererkrankung und des Alters konsistent und zeigen einen klaren Vorteil für eine Absenkung der Gesamtmortalität bei SVR-Patienten.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Evidenz sind Studien zur Validierung dieses Zusammenhangs ethisch nicht mehr vertretbar.</p> <p>Bei der SVR handelt es sich deshalb um einen ausreichend validierten Surrogat-Endpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“.</p>	
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

S. 88, Abs. 2	Ulrich Alshuth	<p>Zusammenhang zwischen SVR und leberbezogener Mortalität</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Mit den konsistenten Daten zur Gesamtmortalität, die als belastbar angesehen werden können, entfällt das Argument, die leberbezogene Mortalität nicht berücksichtigen zu können.</p> <p>Folgende Studien zeigen eine Senkung von leberbezogener Mortalität bei HCV-infizierten Patienten nach Erreichen einer SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR:</p> <p><u>Braks et al. 2007 (vgl. Anm. zur Gesamtmortalität):</u> bei SVR 0 Events vs. non-SVR 17 Events, keine weiteren statistischen Angaben.</p>	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)
------------------	----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><u>Cardoso et al, 2010 (retrospektiv):</u> $p < 0.001$ für Rate/100 Personenjahre, 0,61 bei SVR (CI 0.00 – 1.29) und 3,76 bei non-SVR (CI 2.47 – 5.05).</p> <p><u>Fernández-Rodriguez et al. 2010 (vgl. Anm. zur Gesamtmortalität):</u> Im Methodenteil wird beschrieben, dass zwischen leberbezogenen und nicht leber-bezogenem Tod unterschieden wird (siehe Abschnitt „Clinical assessment and definition of events“). Die leberbezogene Mortalität betrifft die zuvor beschriebenen Patienten unter Gesamtmortalität. Die relativ kurze F-U-Dauer kann hierfür verantwortlich gemacht werden. Die Mortalitätsrate beträgt 1,28% bei SVR- und 7,67% bei non-SVR-Patienten ($p=0.005$)</p> <p><u>Iacobellis et al. 2007 (vgl. Anm. zur Gesamtmortalität):</u> odds ratio 0 (0-0.70) bei SVR (0%) vs non-SVR (18,7%).</p> <p><u>Iacobellis et al. 2011 (vgl. Anm. zur Gesamtmortalität):</u> $p=0.005$ bei SVR (8.3%) vs non-SVR (43,1%).</p> <p><u>Innes et al. 2011 (vgl. Anm. zur Gesamtmortalität):</u> HR = 0.19 (0.08 – 0.48) bei SVR (5 events) vs non-SVR (50 events).</p> <p><u>Maruoka et al., accepted 2011 (vgl. Anm. zur Gesamtmortalität):</u> Jährliche leberbezogene Mortalitätsrate: unbehandelt 2,52%, non-SVR 1,26%, SVR 0,1%. (Angabe signifikanter Differenzen mit Verweis „data not shown“).</p> <p><u>Morgan et al, 2010 (vgl. Anm. zur Gesamtmortalität):</u> leberbezogene Mortalitätsrate (incl. Leber-transplantation) 1,4% bei SVR vs 15,9% ($p<0.001$); <i>hazard ratio</i> 0.12 (CI 0.03 – 0.48) (Model 5).</p> <p>Singal et al. (2010) beschreibt darüber hinaus in einer Me-</p>	
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>taanalyse von sieben Studien für den Endpunkt „leberbezogene Mortalität“, dass das Risiko für SVR-Patienten im Vergleich zu Non-SVR-patienten deutlich reduziert ist (RR, 0,23; 95% CI, 0,10-0,52).</p> <p>Im Zusammenhang mit dem Status der Lebererkrankung und dem Durchschnittsalter der jeweils betrachteten Kohorte liegen wiederum konsistente Daten vor. Im Zusammenhang mit der Gesamtmortalität ist erkennbar, dass mit fortschreitender Lebererkrankung die leberbezogene Mortalität einen größeren Anteil an der Gesamtmortalität einnimmt. Bei Patienten mit SVR ist dagegen zu erkennen, dass das Risiko für einen leberassoziierten Tod im Vergleich zur Gesamtmortalität sinkt und somit eine Auswirkung der SVR im Sinne der Leberprotektion vor weiterem Krankheitsfortschreiten und damit zusammenhängenden Tod interpretierbar wird. Der Zusammenhang von Risikoreduktion mittels SVR zu leberbedingter Mortalität ist interpretierbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der Evidenz zu Gesamtmortalität und zu leberbezogener Mortalität sind Studien zur Validierung dieses Zusammenhangs ethisch nicht mehr vertretbar.</p> <p>Die konsistenten Daten zur Gesamtmortalität und die hier beschriebenen Daten zur leberbezogenen Mortalität belegen, dass es sich bei der SVR um einen ausreichend validierten und interpretierbaren Surrogat-Endpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „leberbezogene Mortalität“ handelt.</p>	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>S. 88, Abs. 2</p>	<p>Ulrich Alshuth</p>	<p>Zusammenhang zwischen SVR und leberbezogener Morbidität</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Unter dem Oberbegriff der „leberbezogenen Morbidität“ können folgende Ereignisse zusammengefasst werden, deren Vermeidung jeweils einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aszites, • Enzephalopathie, • Ösophagusvarizenblutung. <p>Nachfolgend wird jeweils der Zusammenhang zwischen SVR und den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten beschrieben:</p> <p>Das leberbezogene Ereignis Aszites wird in Cardoso et al. (2010) im Rahmen einer Follow-up-Studie von Patienten beschrieben, die in klinischen Studien behandelt wurden und median 3,5 Jahre nachbeobachtet wurden. Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt und hatten fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose. 31 Patienten entwickelten eine Aszites, 28 in der non-SVR Gruppe und 3 in der SVR-Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant. Von den 28 Aszites Patienten in der non-SVR Gruppe entwickelten 9 Varizenblutungen, keiner jedoch in der SVR Gruppe.</p> <p>Iacobellis et al. (2007) beschreiben die Events ebenfalls einzeln, die zum Sammelbegriff „leberbezogene Komplika-</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>
--------------------------	-----------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>tionen“ oder „hepatische Dekompensation“ führen. In dieser Studie werden über einen medianen Follow-up von 30 Monaten Kontrollpatienten (ohne jede Therapie) mit Patienten ohne SVR und mit SVR verglichen. Die <i>odds ratios</i> im Vergleich der SVR-Gruppe zur Kontrollgruppe waren signifikant verschieden bei Aszites, Enzephalopathie und Ösophagusvarizenblutung.</p> <p>Iacobellis et al. (2011) berichtet über diese im vorherigen Absatz beschriebenen Patienten sowie Patienten, die mit einem intensiveren Studienprotokoll behandelt wurden (Iacobellis et al. 2009), in einem 5-Jahres-Follow-up. Der Vergleich zwischen Patienten ohne SVR und mit SVR zeigt signifikante Vorteile bei Aszites, Enzephalopathie, Blutungen und zusätzlich Infektionen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Evidenz zu leberbezogener Morbidität sind Studien zur Validierung dieses Zusammenhangs ethisch nicht mehr vertretbar.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten kann geschlussfolgert werden, dass der Zusammenhang zwischen SVR und den folgenden patientenrelevanten Endpunkten als ausreichend valide anzusehen ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vermeidung von Aszites,• Vermeidung von Enzephalopathie und• Vermeidung von Ösophagusvarizenblutung.	
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>S. 88, Abs. 2</p>	<p>Ulrich Alshuth</p>	<p>SVR und Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die hier dargestellten Studien und die Schlussfolgerungen des IQWiG bezüglich HCC zeigen, dass der Zusammenhang zwischen der SVR und den patientenrelevanten Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Gesamtüberlebens, • Verringerung der leberbezogene Mortalität, • Vermeidung von HCC, • Vermeidung von Aszites, • Vermeidung von Enzephalopathie und • Vermeidung von Ösophagusvarizenblutungen <p>als ausreichend validiert angesehen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Evidenz zur SVR und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Durchführung formaler Validierungsstudien ethisch nicht mehr vertretbar ist, wird die SVR als validierter Surrogat-Endpunkt anerkannt, der eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt.</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>
--------------------------	-----------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1) Backus et al.: A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. In: Clin Gastroenterol Hepatol. 2011, 9(6):509-516.e1
- 2) Braks et al.: Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. In: World J Gastroenterol. 2007, 13(42):5648-5653
- 3) Bruno et al.: Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. In: Hepatology. 2007, 45(3):579-587
- 4) Bruno et al.: Sustained virologic response to interferon is associated with improved survival in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma. In: AASLD 2011, abstr. no. 417
- 5) Calvaruso et al.: Liver related events and survival in patients with compensated hcv cirrhosis: the role of sustained virological response to peg-ifn based therapy and portal hypertension. In: EASL 2011, abstr. no. 150
- 6) Cardoso et al.: Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. In: J Hepatol. 2010, 52(5):652-657
- 7) Das et al.: Course of disease and survival after onset of decompensation in hepatitis B virus-related cirrhosis. In: Liver Int. 2010, 30(7):1033-1042
- 8) Fernández-Rodríguez et al: Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. In: Am J Gastroenterol. 2010, 105(10):2164-2172
- 9) González-González et al.: Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. Clinical features, outcomes and predictors of in-hospital mortality. A prospective study. In: Ann Hepatol. 2011, 10(3):287-295

- 10) Iacobellis et al.: Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. In: J Hepatol. 2007, 46(2):206-212
- 11) Iacobellis et al.: Sustained virological responses following standard anti-viral therapy in decompensated HCV-infected cirrhotic patients. In: Aliment Pharmacol Ther. 2009, 30(2):146-153
- 12) Iacobellis et al.: Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis. In: Clin Gastroenterol Hepatol. 2011, 9(3):249-253
- 13) Innes et al.: Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. In: Hepatology. 2011, 54(5):1547-1558
- 14) Maruoka et al.: Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy. In: J Gastroenterol Hepatol. 2011, Jul 28
- 15) Morgan et al.: Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. In: Hepatology. 2010, 52(3):833-844
- 16) Nidegger et al.: Cirrhosis and bleeding: the need for very early management. In: J Hepatol. 2003, 39(4):509-514
- 17) Omland et al.: Mortality among patients with cleared hepatitis C virus infection compared to the general population: a Danish nationwide cohort study. In: PLoS One. 2011, 6(7):e22476
- 18) Pearlman et al.: Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. In: Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):889-900
- 19) Poynard et al.: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. In: Lancet. 1997, 349(9055):825-832

- 20) Sarrazin et al.: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Ergebnisse einer "Evidenz"-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und des Kompetenznetzes Hepatitis. In: AWMF online. 2009
- 21) Singal et al.: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. In: Clin Gastroenterol Hepatol. 2010, 8(3):280-288, 288.e1.
- 22) van der Meer et al: Sustained virological response improves overall survival in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. Abstract
- 23) Yoshida et al: Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. In: Gastroenterology. 2002, 123(2):483-491

5.8 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	06.01.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir, Nr. 115, A11-25, Version 1.0, 12.01.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

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>Nach der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 10 Abs. 1 wird das Dossier gleichzeitig mit der Nutzenbewertung auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p>
	<p><u>Folgen der Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus:</u></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"> • durch psychische Belastung resultierend aus dem Wissen um Infektiosität und möglichen Folgen der Erkrankung, • aufgrund von Einschränkungen des Soziallebens, einschließlich des Sexuallebens, infolge Infektiosität • durch Benachteiligung im Arbeitsleben infolge der Hepati- 	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

	<p>tis-C-Virus-Infektion.</p> <p>b) zu erhöhtem Risiko von Spätfolgen wie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leberzirrhose und den daraus resultierenden Komplikationen wie Aszites, Ösophagusvarizen/ -blutung, hepatischer Enzephalopathie und Notwendigkeit der Lebertransplantation, • hepatozellulärem Karzinom • lebensbedrohliche Autoimmunerkrankungen z. B. Vasculitis durch z. B. Cryoglobuline. <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><u>Bedeutung anhaltender Virusreplikation für den Betroffenen:</u></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 für das hepatozelluläre Karzinom assoziiert.</p> <p><u>Bedeutung der „Sustained Virologic Response“ (SVR) für Patienten mit Hepatitis C:</u></p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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 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>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>Das Erreichen einer SVR ist daher als patientenrelevanter quantifizierbarer Nutzen anzusehen.</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 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 entsprechen dem aktuellen wissenschaftlichen Stand.</p>	
	<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</p>	<p>Hinweis wurde beim Erstellen der tragenden Gründe berücksichtigt</p>

	<p>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>	<p>Für Telaprevir wurde eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – nicht eine Kosten-Nutzen-Bewertung § 35b SGB V – durchgeführt. Bei der Gegenüberstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nur die direkten (Arzneimittel)Kosten und zusätzliche Kosten, die durch Maßnahmen entstehen, deren zwingende Notwendigkeit der Durchführung sich direkt aus der Fachinformation ableiten lässt, berücksichtigt. Ökonomische Modellierungen sind für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht relevant.</p>

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>	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)
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 Notwendigkeit einer Lebertransplantation und profitieren erheblich von dem Erreichen der SVR.</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p> <p>Zur Einteilung von Patientengruppen Hierzu s.o. bei „Aufteilung der therapienaiven Patientenpopulation“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</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"> • therapienaiver Hepatitis C und Zirrhose sowie • Relapse-Patienten ohne Zirrhose <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 Relapse-Patienten höher war als bei Non-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 therapienaive Patienten mit Zirrhose: 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><u>Weitere Anmerkungen zur Subgruppenbildung</u></p> <p>A) Relapse-Patienten mit / ohne Zirrhose</p> <p>Da der Interaktionstest bzgl. SVR bei diesen Subgruppen nicht signifikant war, ist eine getrennte Betrachtung abzulehnen.</p> <p>B) Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit Viruslast größer / kleiner 800.000 IU/ml</p> <p>Der signifikante Interaktionstest für die SVR bei diesen beiden Subgruppen weist auf die Bedeutung der durch weitere Studien belegten Relevanz der 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 ei-</p>	
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>ner 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 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>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>
<p>IQWiG Dossierbewertung: Seite 21 ff.</p>		<p>Mortalität ist als patientenrelevanter Endpunkt im Studiendesign berücksichtigt.</p> <p>Die erhöhte Mortalität bei Hepatitis C resultiert vor allem aus der</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme</p>

		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.	Janssen Cilag)
IQWiG Dossierbewertung: Seite 65 ff., 2.7.2.1 Tabelle 22		Das Behandlungsregime der Vergleichsgruppen in den der Zulassung zugrunde liegenden RCTs entspricht dem Stand des medizinischen Wissens zum Zeitpunkt der Planung der Studien.	Stellungnahme wirkt sich auf die Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht aus.“
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 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 realis-</p>	Der G-BA hat im Beschluss vom 1. März 2012 zum Wirkstoff Boceprevir mit einem vergleichbaren Anwendungsgebiet die Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Dossierbewertung des IQWiG zu Telaprevir (Dossierbewertung Auftrag A11-25; Stand 12.01.2012) zugrunde gelegt.

		tisch. Eine Extrapolation allein aufgrund der Inzidenz ist, wie oben ausgeführt, inhaltlich inadäquat.	
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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®) experienced patients: 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®) naive patients: 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. *Hepatol Res* 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.

5.9 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V. (bpi)

Datum	<< 06.02.2012 >>
Stellungnahme zu	Telaprevir / Verfahren A11-25
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nicht-Berücksichtigung der Senkung der Viruslast als Endpunkt</u></p> <p>Das IQWiG hat – wie im Kapitel 2.7.2. des vorliegenden Berichts dargestellt – die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) unter dem Einschlusskriterium E4 gewählt und in Abschnitt 4.2.2 des Dossiers konkretisierten Endpunkte frühes virologische Ansprechen (rapid virological response – RVR; extended rapid virological response – eRVR) und insbesondere das dauerhafte virologische Ansprechen (sustained virological response – SVR) nicht akzeptiert, da sich nach seiner Interpretation die Patientenrelevanz gemäß AM-NutzenV nicht unmittelbar ergebe.</p> <p>Entgegen der Auffassung der pharmazeutischen Unternehmers sei die SVR nicht als patientenrelevant anzusehen, insbesondere da die Kriterien für Patientenrelevanz gemäß der IQWiG-Methoden nicht erfüllt seien.</p> <p>Das IQWiG hat SVR daher wie im Bewertungsverfahren zu Boceprevir lediglich als Surrogatendpunkt betrachtet. Zur Begründung finden sich weitere Ausführungen im Kapitel 2.7.2.9.4 des vorliegenden Berichts.</p> <p>Trotz der vom pU gegenüber der im Bewertungsverfahren Boceprevir vorgelegten ergänzten Literatur und ent-</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

gegen der einhelligen Kritik der Sachverständigen am Vorgehen des IQWiG hinsichtlich der Nichtberücksichtigung der SVR als Endpunkt im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Boceprevir hält das IQWiG nahezu trotzig an seinem Vorgehen fest. Die zusätzliche Evidenz im vorliegenden Dossier stelle die Einschätzung zum SVR in der Dossierbewertung zum Wirkstoff Boceprevir nicht infrage, sondern könne als Unterstützung der Einschätzung hinsichtlich der Validität des SVR als Surrogat ausreichender Validität für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen angesehen werden.

Aus Sicht des BPI ist die Entscheidung des IQWiG, SVR nicht als Endpunkt, sondern lediglich als Surrogatparameter zu betrachten, medizinisch nicht nachvollziehbar. Diese Bewertung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen stehen zudem im Widerspruch zur Rechtsgrundlage und hier insbesondere zu § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV).

Nach medizinischer Wissenschaft und Praxis bedeutet eine dauerhafte Viruselimination „Heilung der chronischen Hepatitis C“.

Das IQWiG behauptet, die SVR sei (formal) nicht validiert, aber ausreichend valide, um überhaupt Aussagen zum Zusatznutzen zu machen. Dennoch seien keine quantitativen Aussagen möglich und der Zusatznutzen nicht quantifizierbar. Dem ist zu widersprechen.

Nach breitem internationalen wie nationalen Konsens der medizinischen Wissenschaft und Praxis gilt:

1. Bei Hepatitis C ist die Eliminierung des Virus prinzipiell

möglich, da der Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus ausschließlich im Cytoplasma stattfindet. Es findet weder eine Integration in das Wirtsgenom statt, noch besteht eine episomale Persistenz in infizierten Zellen.

2. Eine Hepatitis-C-Erkrankung gilt nach allgemeiner Ansicht der medizinischen Fachkreise als geheilt, wenn 24 Wochen nach Therapieende immer noch Virusfreiheit (SVR) nachgewiesen werden kann. Medizinische Fachgesellschaften und die von diesen entwickelten Leitlinien sprechen sich für die Verwendung der SVR in klinischen Studien und in der Praxis aus, um den Erfolg der Therapie, nämlich die Heilung der Infektion zu messen. Dies wurde im Rahmen der Anhörung zu Boceprevir durch alle medizinischen Sachverständigen bestätigt.

3. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht in der Fachinformation von Telaprevir im Abschnitt 5.1 in diesem Zusammenhang von Heilung: „In den folgenden Erläuterungen zu den Phase-3-Studienergebnissen basiert die Definition der SVR, die als virologische Heilung angesehen wird, ...“. Das Verständnis, dass SVR Heilung ist, ist anerkannt: Die Zulassungsbehörden EMA und FDA empfehlen die SVR als den zu untersuchenden Endpunkt bei der Testung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion.

Da der öffentliche Bewertungsbericht (EPAR) und die Fachinformation Bestandteil der Zulassung ist, ist es aufgrund der Bindungswirkung der Zulassung nicht möglich, dass das IQWiG von der Bewertung der EMA, die SVR als den maßgeblichen Parameter für eine Heilung der Hepatitis C anerkennt, abweicht. Wenn das IQWiG dies dennoch tut, ist dieser Fehler durch den G-BA im weite-

	ren Verfahren zu heilen.	
	<p><u>Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht akzeptabel</u></p> <p>Das IQWiG führt selbst an verschiedener Stelle aus, dass SVR zwar ein valides, aber nicht ausreichend validiertes Surrogat im Hinblick auf den eigentlich aus Sicht des IQWiG zu betrachtenden Endpunkt HCC sei. Das IQWiG zieht daraus die Konsequenz, dass unklar bleibt, ob der bestehende Zusatznutzen als gering, beträchtlich oder erheblich zu bemessen ist. Es senkt das Ausmaß des Zusatznutzens auf „nicht quantifizierbar“ ab (siehe hierzu beispielhaft Ausführungen zu den Konsequenzen für die Nutzenbewertung in Kapitel 2.7.2.9.4 auf Seite 89)</p> <p>Neben der Tatsache, dass die Einschätzung zum Wert der SVR im Hinblick auf die vorgenannten Argumente nicht nachvollziehbar ist, ist auch die erfolgte Absenkung des Ausmaßes des Zusatznutzens als Konsequenz für eine etwaige festgestellte Unsicherheit nicht nachvollziehbar.</p> <p>Aus Sicht des Verbandes ist das Vorgehen des IQWiG in dieser Frage grundsätzlich nicht sachgerecht. Dieses Vorgehen würde auch für zukünftige Bewertungsverfahren bedeuten, dass ein aus Sicht des IQWiG formal nicht validierter (aber valider) Surrogatparameter direkt zu einer erheblichen Abwertung des Arzneimittels auf Kategorie „nicht quantifizierbar“ führt.</p> <p>Dies wirft die Frage auf, welche Ansprüche seitens des IQWiG an die Validität von Surrogaten gelegt werden.</p>	<p>Hierzu s.o bei „Gleichbehandlung Boceprevir- / Telaprevir-Bewertung“ (. Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

Diese erscheinen unter Berücksichtigung des Methodenpapiers des IQWiG so hoch, dass sie bezgl. ihrer Aussagekraft im Grunde Endpunkten gleichzusetzen sein müssen, damit sie vom IQWiG im Verfahren vollständig akzeptiert werden.

In der ärztlichen Praxis werden Patienten vielfach anhand von Surrogatparametern behandelt, so dass sich schon vor dem Hintergrund der therapeutischen Realität die Frage stellt, inwiefern die überhöhten Anforderungen des IQWiG im Hinblick auf die Validität von Surrogaten weiterhelfen kann.

Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang auch, dass das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung im unmittelbaren Kontext zum Zulassungsverfahren angesiedelt ist. Würde man, wie es das IQWiG faktisch tut, für die Bejahung eines beträchtlichen, erheblichen oder geringen Zusatznutzens nur Endpunkte oder diesen in ihrer Aussagekraft nach der IQWiG-Methodik gleichkommende Surrogate akzeptieren, so würden im Falle chronischer Erkrankungen, bei denen diese Endpunkte erst nach Jahren bzw. Jahrzehnten festzustellen sind, unverhältnismäßig lange Studiendauern resultieren.

Die aus Sicht des Verbandes unverhältnismäßigen Anforderungen des IQWiG an die Validität von Surrogaten machen deren Verwendung im Frühbewertungsverfahren faktisch unmöglich. Selbst wenn die Anforderungen an die Validität von Surrogatparametern unverändert blieben, kann die Konsequenz - wie im konkreten Fall - nicht sein, dass aufgrund eines aus Sicht des IQWiG formal nicht ausreichend validierten Surrogats eine so

erhebliche Abwertung im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens vorgenommen wird. Denn wäre der Surrogat im Hinblick auf HCC nicht nur ausreichend valide, sondern auch formal validiert, wäre von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da Telaprevir im Hinblick auf die Morbidität zu einer Heilung der Erkrankung führt.

Diese Qualität des Arzneimittels ändert sich auch nicht dadurch, dass der im Grundsatz auch vom IQWiG akzeptierte Surrogatparameter nicht formal validiert ist. Ungeachtet dessen, dass der Verband ebenso wie die EMA und der pharmazeutische Unternehmer davon ausgeht, dass SVR ein geeigneter Endpunkt zum Beleg eines erheblichen Zusatznutzens bedingt durch die durch ihn belegte Heilung der Hepatitis C darstellt, hätte das IQWiG nach Auffassung des BPI dem aus Sicht des IQWiG vorliegenden Surrogatendpunkt bzw. der nach dessen Ansicht bestehenden Unsicherheit bezüglich eines gesicherten Zusammenhangs zwischen SVR und HCC besser dadurch Rechnung getragen, eine Abstufung im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) vorzunehmen, statt das Ausmaß des Zusatznutzens auf die Kategorie „nicht quantifizierbar“ festzulegen.

Das IQWiG gibt in der Zusammenfassung des Kapitels 2.7.2.9.4 auf Seite 89 seines Berichts selbst an, dass aus seiner Sicht eine erhöhte Unsicherheit in der Einschätzung besteht.

Wenn jegliche Unsicherheit zukünftig eine Abstufung eines grundsätzlich nicht in Frage stehenden Zusatznut-

	<p>zens auf die Kategorie „nicht quantifizierbar“ zur Folge haben soll, wie es die vorliegende Bewertung des IQWiG befürchten lässt, so stellt sich aus Sicht des Verbandes die Frage, welche Hilfestellung eine solche Bewertung für den G-BA bietet, der auf einer solchen Grundlage neben dem Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V auch Regelungen für die Arzneimittel-Richtlinie treffen soll. Darüber hinaus soll der Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V gleichzeitig auch eine Grundlage für die Erstattungsbetragsverhandlungen und die Vereinbarung von Praxisbesonderheiten bieten (vgl. § 7 Abs. 4 Satz 5 AM-NutzenV). Anhaltspunkte für die am Ende des Prozesses stehenden Erstattungsbetragsverhandlungen lassen sich aus dieser radikalen und wenig abgewogenen Bewertung jedenfalls kaum ableiten.</p> <p>Es ist nicht zu bestreiten, dass Surrogatparameter nicht uneingeschränkt und vorbehaltlos harten Endpunkten gleichgestellt werden können. Jedoch sollte die Frühbewertung zu handhabbaren und angemessenen, auch für die medizinische Praxis verwendbaren Ergebnissen führen. Vor diesem Hintergrund ist ein differenzierter Umgang mit Surrogatparametern erforderlich. Hierbei ist auch in Betracht zu ziehen, dass der G-BA den Beschluss nach § 35 a Abs. 3 SGB V z.B. zeitlich befristen kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ)

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir
Stellungnahme von	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ) Perleberger Straße 27 10559 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p>	<p>Das IQWiG konstatiert in seiner Bewertung, der Zusatznutzen von TVR + PegIFN/RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PegIFN/RBV für die</p> <ul style="list-style-type: none"> A) Indikation der therapienaiven Patienten <u>mit Zirrhose</u> B) Indikation der vorbehandelten Relapse-Patienten <u>mit Zirrhose</u> C) Indikation der vorbehandelten Relapse-Patienten ohne <u>Zirrhose</u> <p>sei nicht belegt. Begründet wird das damit, dass</p> <p>ad A) für diese Patientengruppe heranziehbare Daten fehlten und</p> <p>ad B) für diese Patientengruppe in der Gesamtschau positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit verblieben.</p> <p>Daneben konstatiert das IQWiG wie bei seinem Dossier bezüglich des Boceprevir erneut in seiner Bewertung, dass die „SVR per se kein patientenrelevanter Endpunkt“ sei. Begründet wird dies mit dem Fehlen von ausreichend validen prospektiven Studien, die nachweisen, daß eine SVR nicht nur eine Heilung der chronischen Hepatitis C bedeutet, sondern neben dem hepatozellulären Karzinom</p>	

	<p>weitere leberassoziierte Morbidität und Mortalität quantifizierbar reduziert. Mit dem Hinweis auf mangelnde Qualität und fehlende Homogenität der Definition von leberassoziierte Morbidität und Mortalität in den vorhandenen Studien wird dieser Aspekt in der Bewertung weiterhin, insbesondere auf die Mortalität bezogen, nur unzureichend berücksichtigt.</p> <p>Wir halten diese starre Bewertung für nicht angemessen und möchten dies mit folgenden Argumenten belegen:</p> <p>1) Chronisch Hepatitis C Infizierte Patienten mit einer Leberzirrhose gehören zu einer der Patientengruppen, die am dringendsten einer Therapie bedarf.</p> <p>Die HCV-Infektion führt nach Korrektur für weitere Risikofaktoren in etwa 20% der Fälle über einem Zeitraum von 20-30 Jahren zur Leberzirrhose mit hohem Mortalitätsrisiko aufgrund von Dekompensation (ca. 20%) und Leberzellkarzinom (1-4%/Jahr) (Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345: 41–52; Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Hepatology 1997; 26: 21S–28S 166 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet 1997; 349: 825–832).</p> <p>Eine Leberzirrhose mündet regelhaft in Lebersynthesestörungen, Leberversagen, Ösophagusvarizenblutung</p>	<p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich terapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den terapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>und spontan bakteriellen Peritonitiden. Die jährliche Inzidenz des HCC liegt für Patienten mit Leberzirrhose bei 2-5% (Fattovich G et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463–472; Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology 2006; 43: 1303–1310, Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology. 2007; 45: 579–87).</p> <p>Diese Folgeerkrankungen der Leberzirrhose sind schwerwiegend und verbunden mit einer hohen Mortalität. Die Mortalität von Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose beträgt über 5 Jahre etwa 10% (Fattovich G, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112: 463–472; Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology. 2007; 45: 579–87).</p> <p>Deutlich höher ist die Mortalität von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose. Das 5 Jahres-Überleben liegt in dieser Patientengruppe bei nur 50% (Iacobellis A et al., Long-Term Outcome After Antiviral Therapy of Patients With Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011; 9: 249–253).</p>	<p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapie-naiven Patienten betrachtet.</p> <p>Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapie-naiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

vom IQWiG berücksichtigten klinischen Studien die Behandlungsrealität in der Praxis ab.

A) Indikation der therapienaiven Patienten mit Zirrhose

ADVANCE Studie:

	TVR 12 Wochen/PegIFN/RBV Response guided therapy	PegIFN/RBV
F3-Fibrose (Anteil der Patienten)	14% (n=52)	14% (n=52)
SVR Rate (F3-Fibrose)	62% (n=32)	33 % (n=17)
Zirrhose (Anteil der Patienten)	6% (n=21)	7% (n=21)
SVR Rate Zirrhose	62% (n=13)	33% (n=7)

Bezieht man die ILLUMINATE-Studie (Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011; 365: 1014-1024.) mit ein, die zwar keinen PegIFN/RBV-Vergleichsarm hatte, aber in der ebenfalls Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung mit einem RGT-Schema behandelt wurden, so bestätigt sich die höhere SVR Rate der Patienten, die mit TVR behandelt wurden. Marcellin et al. publizierten die zusammengefassten Daten auf dem amerikanischen Leberkongress im letzten Jahr (Marcellin et al, AASLD 2011, USA, Abstract #2105).

	TVR 12 Wochen/PegIFN/RBV Response guided therapy	PegIFN/RBV
F0-F2 (SVR Rate)	79% (n=681)	49% (n=288)
F3/F4 (SVR Rate)	65% (n=222)	36% (n=73)

B) Indikation der vorbehandelten Relapse-Patienten mit Zirrhose

In der REALIZE-Studie wurden insgesamt 53 % Relapse Patienten eingeschlossen. 50% der im TVR 12 Wochen Arm (ohne Lead in Phase) +PegIFN/RBV randomisierten Patienten hatten eine fortgeschrittene Lebererkrankung, 27% eine Leberzirrhose.

	TVR 12 Wochen/PegIFN/RBV	PegIFN/RBV
F3-Fibrose (Anteil der Patienten)	23%	22%
Zirrhose (Anteil der Patienten)	27%	23%
SVR Rate zusammengefasst)	44%	10%

Bei den vom IQWiG in die Bewertung eingeflossenen negativen Ergebnissen gleicher Ergebnissicherheit handelt es sich dagegen um passagere Nebenwirkungen, die

	<p>während der Behandlung auftreten. Diese sind sicherlich nicht mit den ausgeführten positiven Effekten einer SVR aufzuwiegen.</p>	
	<p>4) Wichtige Daten zur Indikation vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose wurden aus formalen Gründen nicht berücksichtigt.</p> <p>Generell erscheint es uns auch fragwürdig, wenn eine abweichende Zulassung seitens der EMA, die nicht vom pharmazeutischen Unternehmer zu vertreten ist, dazu führt, dass das IQWiG Studien mit Behandlungsarmen, die der Zulassung zumindest in wichtigen Aspekten entsprechen, aus formalen Gründen unberücksichtigt lässt (PROVE1, PROVE2, PROVE3). Insbesondere die PROVE3 Studie beweist eindeutig den Zusatznutzen von Telaprevir bei Patienten mit Relapse, sowohl bei einer Therapiedauer von 24 Wochen (SVR 69%), als auch von 48 Wochen (SVR 76%) gegenüber der Standardtherapie (SVR 20%). Das gute Abschneiden des Tripletherapiearms mit 24 Wochen Therapiedauer hat die EMA veranlasst, die „response guided therapy“ in Analogie zu unbehandelten Patienten auch für Relapse-Patienten zu zulassen. Dadurch sollen den Patienten unerwünschte Wirkungen und dem Gesundheitssystem Kosten erspart werden.</p> <p>Dieses Ergebnis findet sich qualitativ auch in der vom IQWiG analysierten REALIZE Studie, in der alle Relapse-Patienten für 48 Wochen behandelt wurden. Die Ergebnisse werden auf Seite 50 des Dossiers dargestellt:</p>	<p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.</p> <p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich terapienaive und</p>

	<table border="0"> <tr> <td>Relapse-Patienten</td> <td>145</td> <td>121 (83)</td> <td>68</td> <td>16 (24)</td> <td>3,55 [2,30; 5,48]</td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td>ohne Zirrhose</td> <td>117</td> <td>98 (84)</td> <td>53</td> <td>14 (26)</td> <td>3,17 [2,01; 5,00]</td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td>mit Zirrhose</td> <td>28</td> <td>23 (82)</td> <td>15</td> <td>2 (13)</td> <td>6,16 [1,68; 22,64]</td> <td>< 0,001</td> </tr> </table> <p>Dieser eindeutige Fortschritt wird von dem IQWiG, trotz einer drei- bis vierfach (!) höheren SVR Rate, d.h. einem Zuwachs der SVR Rate von +49-59% gegenüber der Standardtherapie aus oben genannten, formalen Gründen in Frage gestellt. Dies ist aus ärztlicher Sicht nicht nachvollziehbar, da die Patientengruppe der Relapse-Patienten numerisch am stärksten von einer Behandlung mit Telaprevir profitiert. Die Analyse erscheint in diesen Punkten wirklichkeitsfremd und aus Sicht des behandelnden Arztes oder auch des betroffenen Patienten wie auch gesundheitsökonomisch nicht nachvollziehbar.</p>	Relapse-Patienten	145	121 (83)	68	16 (24)	3,55 [2,30; 5,48]	< 0,001	ohne Zirrhose	117	98 (84)	53	14 (26)	3,17 [2,01; 5,00]	< 0,001	mit Zirrhose	28	23 (82)	15	2 (13)	6,16 [1,68; 22,64]	< 0,001	<p>therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapie-naiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapie-naiven Patienten betrachtet.</p>
Relapse-Patienten	145	121 (83)	68	16 (24)	3,55 [2,30; 5,48]	< 0,001																	
ohne Zirrhose	117	98 (84)	53	14 (26)	3,17 [2,01; 5,00]	< 0,001																	
mit Zirrhose	28	23 (82)	15	2 (13)	6,16 [1,68; 22,64]	< 0,001																	
	<p>Zusammenfassung: Aus den oben dargestellten Erläuterungen wird nach Meinung der Dagnä e.V. die starre Betrachtungsweise des IQWiGs bezüglich eines möglichen Zusatznutzens für naive Patienten mit Leberzirrhose und vorbehandelte Relapse Patienten mit und ohne Leberzirrhose den deutlich erhöhten Heilungschancen mit entsprechend dargelegten</p>																						

	<p>positiven Langzeitauswirkungen für diese Patientengruppen nicht gerecht.</p> <p>Des Weiteren sind seitens des IQWiG zwei Studien, die unvorbehandelte Patienten innerhalb der Zulassung, d. h. einer „response guided therapy“, untersucht haben, aus nicht nachvollziehbaren Gründen in der Auswertung weder erwähnt noch einbezogen worden (ILLUMINATE, Studie C208). Hier halten wir eine Nachbesserung der Analyse mit Berücksichtigung dieser Studienergebnisse für erforderlich, um die Auswertbarkeit von Subgruppen in den vom IQWiG durchgeführten Metaanalysen, auch für therapienaive Patienten, zu verbessern.</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. **Sustained virological response to interferon-alpha** is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. **Hepatology**.2007; 45:579–87

Fattovich G et al. **Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C:** a retrospective follow-up study of 384 patients. **Gastroenterology** 1997;112:463–472

Iacobellis A et al., **Long-Term Outcome After Antiviral Therapy of Patients With Hepatitis C** Virus Infection and Decompensated Cirrhosis, **Clinical Gastroenterology and Hepatology** 2011;9:249–253

Lauer GM, Walker BD: **Hepatitis C virus infection.** **N Engl J Med** 2001; 345: 41–52

Morgan TR, Marc G. Ghany MG, Kim H-Y, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, Bisceglie AM di, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Morishima C, Lindsay KL, Lok ASF, and the HALT-C Trial Group. **Outcome of Sustained Virological Responders** with Histologically Advanced Chronic Hepatitis C. **Hepatology** 2010;52(3):833–844

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. **Natural history of liver fibrosis progression** in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. **Lancet** 1997; 349: 825–832

Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. **The natural history of compensated cirrhosis** due to hepatitis C virus: A17-year cohort study of 214 patients. **Hepatology** 2006; 43: 1303–1310

Seeff LB. **Natural history of hepatitis C.** **Hepatology** 1997; 26: 21S–28S 166

5.11 Stellungnahme der Abbott GmbH & Co. KG

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir/Victrelis
Stellungnahme von	Abbott GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbott GmbH & Co. KG	<p>Die neue Therapieoption mit Hepatitis-C-Virus (HCV) Proteaseinhibitoren im Rahmen der Triple-Therapie in Kombination mit Interferon-alpha und Ribavirin führt zu einer deutlichen Steigerung der antiviralen Effektivität, sowie zu einer signifikanten Steigerung der Raten des dauerhaften virologischen Ansprechens (sustained viral response, SVR) im Vergleich zu der bisherigen dualen Kombinationstherapie.</p> <p>Wir begrüßen sehr, dass in der frühen Nutzenbewertung des HCV-spezifischen Proteaseinhibitors Telaprevir mit dauerhaft virologischem Ansprechen erneut ein Surrogatparameter für das verminderte Auftreten des hepatozellulären Karzinoms (HCC) als relevant akzeptiert wurde.</p> <p>Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Heilung des Patienten, d.h. die anhaltende Hepatitis-C-Virusfreiheit im Rahmen einer Therapie. Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert werden und damit eine Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion erzielt werden. Das dauerhaft virologische Ansprechen ist</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende. Wird dieses Ziel erreicht, ist die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rückfalls sehr gering. Dahingegen ist unbestritten, dass die chronische HCV-Virushepatitis mit erhöhtem Risiko für eine Leberzirrhose und das HCC einhergeht und als Karzinogen für das HCC gilt.

Mit den neuen Proteasehemmern liegen nun die ersten HCV-spezifischen Substanzen vor, die bei Patienten mit Infektion des HCV Genotyp 1 die Chancen auf ein dauerhaftes Virusansprechen erhöhen im Vergleich zur Standardtherapie.

Bedauerlicherweise hat nun auch in seiner zweiten frühen Bewertung einer Hepatitis-C-Therapie das IQWiG den in den Studien gewählten Endpunkt SVR nicht als patientenrelevanten Endpunkt akzeptiert, sondern nur als nicht quantifizierbaren Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom bezeichnet. Darüberhinaus wurde erneut auf die fehlende formale Validierung des Endpunkts SVR hingewiesen.

Wir sind dagegen der Ansicht, dass das dauerhafte virale Ansprechen im Interesse der HCV-infizierten Patienten der derzeit beste verfügbare Parameter zur Messung der Therapieeffektivität auf den Patientennutzen bei der chronischen Hepatitis C-Erkrankung ist, da es mit einer Senkung der Mortalität und Morbidität verbunden ist.

	Insofern sollte eine andere Klassifizierung des Zusatznutzens mit entsprechender Quantifizierung erfolgen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.12 Stellungnahme der Deutschen Leberstiftung

Datum	31.01.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir (Handelsname Incivo)
Stellungnahme von	Deutsche Leberstiftung

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorstand der Deutschen Leberstiftung (DLS)	Prof. Dr. M.P. Manns, Prof. Dr. C. Niederau, Prof. Dr. U. Protzer, Prof. Dr. P. Schirmacher, Prof. Dr. S. Zeuzem unter Mitarbeit von PD Dr. M. Cornberg und Prof. Dr. H. Wedemeyer	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	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)
29	DLS	<p>Anmerkung zu: „Der Endpunkt SVR ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt und Studien zur Validierung des SVR als Surrogatendpunkt liegen nicht vor.“</p> <p>Der Vorstand der Deutschen Leberstiftung (DLS) widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) „per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit Heilung der Erkrankung gleichzusetzen“ sei.</p> <p>Die Deutsche Leberstiftung möchte zunächst betonen, dass die dauerhafte Viruselimination (=SVR) eine Heilung der chronischen Virusinfektion ist. Dieses wird vom IQWiG nicht ausreichend berücksichtigt bzw. ignoriert (Erklärung s.u.).</p> <p>SVR ist von den internationalen Zulassungsbehörden (FDA und EMA) als relevanter Endpunkt akzeptiert. Daher ist in allen Zulassungsstudien SVR der primäre Endpunkt. Nationale (Sarrazin et al., 2010) und internationale (EASL 2011) Leitlinien und Fachgesellschaften akzeptieren SVR als relevanten Endpunkt. Die Stellungnahme des IQWiG widerspricht daher allen wissenschaftlichen Experten, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen.</p> <p>Die Entwicklung der Endpunkte dekompenzierte Leberzirrhose, HCC (Morbidität) oder Tod (Mortalität) kann längere Zeit dauern.</p>	Hierzu s.o. bei „ SVR als patientenrelevanter Endpunkt “ (Stellungnahme Janssen Cilag)

	<p>Darin liegt ein grundlegendes Problem, welches eine prospektive Untersuchung schwierig macht. Aufgrund der vorliegenden Daten ist aktuell eine prospektive Studie aus ethischen Gründen nicht mehr möglich. Retrospektive Daten aus Kohortenstudie, zeigen einen signifikanten Effekt einer SVR auf Morbidität und Mortalität (Backus et al., 2011; Veldt et al., 2007; Innes et al., 2011; Singal et al., 2010; Morgan et al., 2010) (siehe Stellungnahme DLS und anderer zu Boceprevir). SVR als Surrogat für die HCC Entwicklung wurde aufgrund der Datenlage vom IQWiG akzeptiert. Die Deutsche Leberstiftung ist der Ansicht, dass die Datenlage ebenfalls ausreichend ist, um SVR als Surrogat für Mortalität zu akzeptieren (Details s.u.). Das IQWiG argumentiert allerdings, dass die Studiendaten teilweise modelliert seien oder kombinierte Ereignisse aus leberbezogenem Tod, HCC verwendet habe, so dass die Zuordnung der SVR als Surrogat für einen spezifischen patientenrelevanten Endpunkt nicht möglich war (Seite 88). Vom IQWiG zitierte Studien wurden nicht als valide anerkannt, SVR als patientenrelevanten Endpunkt zu akzeptieren. SVR wurde lediglich als Surrogat für das Erreichen eines HCC anerkannt. Aufgrund der Tatsache, dass die Daten aus Beobachtungsstudien stammen, wird der Zusatznutzen allerdings als unsicher bezeichnet und daher der Zusatznutzen als „nicht quantifizierbar“ bezeichnet.</p> <p>Die Deutsche Leberstiftung sieht SVR als patientenrelevanten Endpunkt. SVR ist gleichzusetzen mit Heilung der chronischen Virusinfektion. Diesen Punkt halten wir für sehr bedeutend. Studien haben dokumentiert, dass 5 Jahre nach Erreichen einer SVR das Hepatitis C Virus in mehr als 98% der Fälle weiterhin nicht nachweisbar war (Swain et al., 2010). Mit einer dauerhaften Eradikation der Virusinfektion ist die Krankheit „Chronische Hepatitis C Virusinfektion“ ausgeheilt. Bei Patienten ohne Vorhandensein einer Leberzirrhose kommt es nach einer SVR nicht zu einer Hepatitis C bedingten Le-</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>berzirrrose oder HCC, da der Auslöser der Erkrankung beseitigt wurde. Diese Tatsache, dass eine chronische Erkrankung heilbar ist, wird im Nutzendossier nicht ausreichend berücksichtigt bzw. gänzlich ignoriert. Wir möchten betonen, dass die chronische Hepatitis C ohne jeden Zweifel mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität gegenüber nicht infizierten Personen verbunden ist (Omland et al., 2011). Weiterhin führt eine HCV Infektion bei einem sehr großen Anteil der Patienten zu objektivierbaren Einschränkungen der Lebensqualität (Forton et al., 2005; Forton et al., 2001; Tillmann et al., 2011). Die Hepatitis C kann zudem zahlreiche extrahepatische Symptome verursachen und damit auch andere Organsysteme als die Leber betreffen (Zignego et al., 2007). Selbst bei bereits bestehender Leberfibrose ist nach Viruselimination ein Stopp der Fibroseprogression und sogar ein Rückgang der Fibrose zu verzeichnen (Poynard et al., 2002; D'Ambrosio et al., 2012). Dies wurde auch bei anderen Lebererkrankungen wie der chronischen Hepatitis B gezeigt. Bei Patienten mit Leberzirrhose besteht weiterhin ein Restrisiko für die Entwicklung eines HCC (Morgan et al., 2010). Dennoch ist auch bei Patienten mit Leberzirrhose eine SVR mit signifikant geringerer Morbidität und Mortalität verbunden (Veldt et al., 2007; van et al., 2011). Damit liegen mindestens die Kriterien „moderate Verlängerung des Überlebens“ und „eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung“ vor (Bedeutung s.u.). Hier liegen zahlreiche Studien vor, die alle den gleichen Trend zeigen. Darüberhinaus ist zu berücksichtigen, dass mit einer Viruselimination durch die Therapie im Fall einer späteren Lebertransplantation die Re-Infektion verhindert werden kann. Ein Problem der Studienlage zum natürlichen Verlauf und den Einfluss von SVR auf Morbidität und Mortalität ist sicherlich die bislang unzureichende Nachbeobachtungsphase. Das Hepatitis C Virus ist erst seit 1989 bekannt. Eine effektive Therapie gibt es erst seit Mitte der 90er Jahre. Die Studie von Veldt et al., z.B. wurde 2007 publiziert und zeigte zu diesem</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>Zeitpunkt noch keinen signifikanten Effekt einer SVR auf die Gesamtmortalität sondern „nur“ auf HCC Entwicklung und leberbezogene Mortalität. Eine erneute Analyse mit jetzt längerer Nachbeobachtungszeit, bestätigte jetzt auch hier einen signifikanten Effekt der SVR auf die Gesamtmortalität bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose und Leberzirrhose (van der Meer et al., 2011). In dieser Arbeit wurden Daten von 529 Patienten, die bis zu 20,2 Jahre nachbeobachtet wurden, von van der Meer und Kollegen ausgewertet. Die 10-Jahresrate, ein Leberversagen zu entwickeln, lag bei Patienten mit Erreichen einer SVR bzw. bei Patienten mit einem Therapieversagen (NR) bei 2,4% (95% CI 0,0-5,2) bzw. 31,7% (95% CI 21,7-33,3). Hepatozelluläre Karzinome traten bei 5,3% (95% CI 0,9-9,7) und 23,1% (95% CI 17,7-28,5) der Patienten mit Erreichen einer SVR bzw. Non-Responder (NR) Patienten auf. Non Responder sind Patienten, bei denen eine frühere Therapie nicht zu einer SVR, d.h. Viruselimination geführt hat. Die leberbezogene Mortalität und die Gesamtmortalität lag über 10 Jahre bei Patienten mit einer SVR bei 2,1% (95% CI 0,0-4,5) und 9,8% (95% CI 3,0-16,6) und war bei Patienten mit einer NR signifikant erhöht: Gesamtmortalität 23,0% [95% CI 17,6-28,4]) und leber-bezogene Mortalität 27,5% [95% CI 21,7-33,3].</p> <p>Zusammenfassend sieht die Deutsche Leberstiftung den Zusatznutzen einer SVR bei Patienten ohne Leberzirrhose als erheblich an, da eine Heilung einer Krankheit erreicht wird.</p> <p>Die Einschätzung stützt sich auf folgende Aussage: In der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a ff heißt es unter §5: „Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von §2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, etc...“</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>Bei Patienten mit Leberzirrhose hält die Deutsche Leberstiftung den Zusatznutzen einer SVR grundsätzlich ohne jeden Zweifel für beträchtlich.</p> <p>Hier heißt es in der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a ff heißt es unter §5: „Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von §2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine ..., eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für den Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, etc...“</p> <p>Aktuell stimmen wir aber zu, dass die Datenlage bezüglich Telaprevir bisher nicht ausreichend ist, um den Zusatznutzen von Telaprevir bei Patienten mit Leberzirrhose ausreichend zu bewerten. Die SVR bedeutet jedoch die Beseitigung der Ursache einer Infektionskrankheit und somit einer chronischen Krankheit, die zum Tod eines Patienten führen kann. Damit wird das ultimative Ziel einer Therapie erreicht. Das Hepatitis C induzierte Hepatozelluläre Carcinom (HCC) ist einer der bedeutendsten infektionsbedingten Tumorerkrankungen und außerdem die national sowie weltweit am stärksten zunehmende Tumorerkrankung mit Todesfolge.</p>	
9, 48, 61, Tabelle 21	DLS	<p>Anmerkung zu der Aussage „Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Telaprevir für Relaps-Patienten ohne Zirrhose anhand der vorliegenden Daten nicht belegt“</p> <p>Dieser Einschätzung wird widersprochen. Die SVR Raten für Relaps-Patienten mit Telaprevir sind signifikant höher als mit einer Standardtherapie. Wie auf Seite 48 angemerkt wurden in der REALIZE Studie 65% der Patienten nicht zulassungskonform (zu lang) behandelt. Diese Tatsache scheint der Grund für die Bewertung gewesen zu sein. Eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen ist bei Patienten ohne Zirrhose und einem schnellen Therapieansprechen</p>	Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich terapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss,

		<p>möglich. Die SVR Daten sind mit Response Guided Therapy (RGT) nicht geringer. Diese Daten sind mittlerweile publiziert (Muir et al., 2011). Eine RGT bedeutet, dass bei Patienten mit einer frühen Viruselimination die Therapiedauer verkürzt werden kann. Die Daten von Muir et al (2011) waren der Grund für die Zulassung (FDA und EMA) einer RGT für Relaps-Patienten. Wir halten diese Entscheidung der Zulassungsbehörden für sinnvoll, da damit eine Übertherapie vermieden wird. Wir schlagen vor: Änderung in „Hinweis für einen Zusatznutzen von Telaprevir (Ausmaß erheblich, da Heilung erreicht wird).</p>	<p>dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapienaiven Patienten betrachtet.</p> <p>Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapienaiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich.</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Literaturverzeichnis

- Backus, L. I., Boothroyd, D. B., Phillips, B. R., Belperio, P., Halloran, J., and Mole, L. A. (2011). A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9, 509-516.e1.
- D'Ambrosio, R., Aghemo, A., Grazia Rumi, M., Ronchi, G., Donato, M. F., Paradis, V., Colombo, M., and Bedossa, P. (2012). A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of an svr in hcv cirrhotic patients. *Hepatology*
- (2011). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 55, 245-264.
- Forton, D. M., Allsop, J. M., Cox, I. J., Hamilton, G., Wesnes, K., Thomas, H. C., and Taylor-Robinson, S. D. (2005). A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 19 Suppl 3, S53-63.
- Forton, D. M., Allsop, J. M., Main, J., Foster, G. R., Thomas, H. C., and Taylor-Robinson, S. D. (2001). Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 358, 38-39.
- Innes, H. A., Hutchinson, S. J., Allen, S., Bhattacharyya, D., Bramley, P., Delahooke, T. E., Dillon, J. F., Forrest, E., Fraser, A., Gillespie, R., Goldberg, D. J., Kennedy, N., McDonald, S., McLeod, A., Mills, P. R., Morris, J., and Hayes, P. (2011). Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology* 54, 1547-1558.
- Morgan, T. R., Ghany, M. G., Kim, H. Y., Snow, K. K., Shiffman, M. L., De Santo, J. L., Lee, W. M., Di Bisceglie, A. M., Bonkovsky, H. L., Dienstag, J. L., Morishima, C., Lindsay, K. L., and Lok, A. S. (2010). Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 52, 833-844.
- Muir, A. J., Poordad, F. F., McHutchison, J. G., Shiffman, M. L., Berg, T., Ferenci, P., Heathcote, E. J., Pawlotsky, J. M., Zeuzem, S., Reesink, H. W., Dusheiko, G., Martin, E. C., George, S., Kauffman, R. S., and Adda, N. (2011). Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 54, 1538-1546.
- Omland, L. H., Jepsen, P., Krarup, H., Schonning, K., Lind, B., Kromann-Andersen, H., Homburg, K. M., Christensen, P. B., Sorensen, H. T., and Obel, N. (2011). Increased mortality among persons infected with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9, 71-78.
- Poynard, T., McHutchison, J., Manns, M., Trepo, C., Lindsay, K., Goodman, Z., Ling, M. H., and Albrecht, J. (2002). Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 122, 1303-1313.
- Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., Schirmacher, P., Wedemeyer, H., Neumann, U., Schmidt, H. H., Spengler, U., Wirth, S., Kessler, H. H., Peck-Radosavljevic, M., Ferenci, P., Vogel, W., Moradpour, D., Heim, M., Cornberg,

M., Protzer, U., Manns, M. P., Fleig, W. E., Dollinger, M. M., and Zeuzem, S. (2010). [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 48, 289-351.

- Singal, A. G., Volk, M. L., Jensen, D., Di Bisceglie, A. M., and Schoenfeld, P. S. (2010). A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8, 280-8, 288.e1.
- Swain, M. G., Lai, M. Y., Shiffman, M. L., Cooksley, W. G., Zeuzem, S., Dieterich, D. T., Abergel, A., Pessoa, M. G., Lin, A., Tietz, A., Connell, E. V., and Diago, M. (2010). A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 139, 1593-1601.
- Tillmann, H. L., Wiese, M., Braun, Y., Wiegand, J., Tenckhoff, S., Mossner, J., Manns, M. P., and Weissenborn, K. (2011). Quality of life in patients with various liver diseases: patients with HCV show greater mental impairment, while patients with PBC have greater physical impairment. *J Viral Hepat* 18, 252-261.
- van, d. Meer., AJ, Veldt, B. J., Feld, J. J., Wedemeyer, H., Dufour, J. F., Lammer, F., Duarte-Rojo, A., Heathcote, E. J., Manns, M. P., Kuske, L., Zeuzem, S., Hofmann, W. P., de, K., RJ, Hansen, B. E., and Janssen, H. L. (2011). SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE IMPROVES OVERALL SURVIVAL IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH ADVANCED FIBROSIS. *Hepatology* 54, 441A-441A.
- Veldt, B. J., Heathcote, E. J., Wedemeyer, H., Reichen, J., Hofmann, W. P., Zeuzem, S., Manns, M. P., Hansen, B. E., Schalm, S. W., and Janssen, H. L. (2007). Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 147, 677-684.
- Zignego, A. L., Ferri, C., Pileri, S. A., Caini, P., and Bianchi, F. B. (2007). Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 39, 2-17.

Für den gesamten Vorstand der Deutschen Leberstiftung

Univ.-Prof. Dr. med. Michael P. Manns

Vorstandsvorsitzender Deutsche Leberstiftung

Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endocrinologie

Medizinische Hochschule Hannover

30625 HANNOVER

Tel: 0511 532 6815 oder 0511 532 3906

FAX: 0511 532 4896

Email: manns.michael@mh-hannover.de

5.13 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	06.02.2012
Stellungnahme zu	Telaprevir (Incivo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Einführung</p> <p>Am 16. Januar 2012 hat der G-BA auf seiner Website die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung für Telaprevir (Incivo®) von Janssen-Cilag in der Tripelkombinationstherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (cHCV) vom Genotyp 1 im Vergleich zur bisherigen Kombinationstherapie PEG-Interferon und Ribavirin veröffentlicht. Darin hat das IQWiG das Anwendungsgebiet abweichend vom eingereichten Dossier des Herstellers in 5 Indikationen aufgeteilt und bewertet: (i) Für die Indikation therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast sieht das IQWiG einen Beleg für einen Zusatznutzen, der aufgrund des seines Erachtens nicht formal validierten Surrogatendpunktes SVR (dauerhaftes virologisches Ansprechen) als nicht quantifizierbar eingestuft wurde. Bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast sah das IQWiG einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie; (ii) für die Indikation therapie-naive Patienten mit Zirrhose sieht das IQWiG keinen Zusatznutzen. (iii) Für die Indikation vorbehandelte Non-Responder ohne Zirrhose sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß aus den obengenannten Gründen; bei Patienten mit Zirrhose attestiert es hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen; (iv) für die Indikationen vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose und (v) vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose ist ein Zusatznutzen für das Institut nicht belegt.</p> <p>Die Bewertung basierte auf insgesamt 3 Studien, von welchen 2 Studien (ADVANCE, REALIZE) doppelblinde europäische RCTs zur Zulassung waren. Bei</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.</p>

	<p>der dritten Studie handelte es sich um eine unverblindete Studie aus Japan. Der Hersteller hatte als Zielpopulation alle erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV)-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung angegeben und sein eingereichtes Dossier auch darauf bezogen. Das IQWiG hat Patienten, die Ko-Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV) aufweisen, in seine Bewertung eingeschlossen, obwohl der Hersteller diese explizit ausgeschlossen hatte. Des Weiteren hat das IQWiG die Auswahl der Endpunkte um Mortalität, Morbidität (z. B. Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom [HCC]) und unerwünschte Ereignisse mit seiner Ansicht nach besonderem Interesse (Anämien, Hautaus-schläge, psychiatrische Ereignisse, Infektionen) erweitert.</p> <p>Erneut hat das IQWiG das Anwendungsgebiet abweichend von der Zulassung aufgeteilt und hierdurch für Subgruppen eine fehlende Datenlage moniert bzw. ein Bewertungsraster geschaffen, das nicht dem eingereichten Dossier entspricht. Ferner hat es der dauerhaften virologischen Antwort (SVR) wie bereits in der vorherigen Bewertung von Boceprevir keinen eigenständigen Endpunktcharakter für die Heilung zugestanden und damit das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingeordnet. Die gesamte Vorgehensweise beruht auf einer international unbekanntem und immer noch nicht diskutierten sowie validierten Eigenmethodik des IQWiG zur Klassifizierung des Zusatznutzens. Für eine Heilung ist laut Arzneimittel-Nutzenbewertungs-verordnung (AM-NutzenV) ein erheblicher Zusatznutzen vorgesehen.</p> <p>Im Weiteren wird auf einzelne Punkte vertieft eingegangen.</p>	
	<p>Abschnitt 1.1 Verlauf des Projektes</p> <p>Im Rahmen der Telaprevir-Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nut-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung internen Sachverstand ein-zuholen.</p>

zenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.

Bei der medizinisch-fachlichen Beratung wird Herr Henning Schulze-Bergkamen vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen als Experte angegeben. Diese Expertise wird laut IQWiG u. a. auch zur Einholung von Informationen zur realen Versorgung eingesetzt. Im Allgemeinen werden Patienten mit HCV in gastroenterologischen bzw. hepatologischen Abteilungen im Rahmen der stationären Versorgung behandelt bzw. in internistischen Facharztpraxen mit gastroenterologischem oder hepatologischem Schwerpunkt. Die angegebene Institution des genannten Experten weist eher auf eine onkologische Expertise hin, die sicherlich für die Behandlung von HCC (hepatozellulären Karzinomen) relevant sein kann, aber weniger relevant für die Behandlung einer cHCV (chronischen Hepatitis) erscheint.

Ferner sollten nach den Angaben des IQWiG zudem Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingebunden werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen beinhalten. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen laut IQWiG keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein. Verwunderlich erscheint allerdings, dass das IQWiG keinen Bezug hinsichtlich dieser Fragestellung auf die Angaben der befragten Patienten im Rahmen der Bewertung von Boceprevir nimmt. Letztlich

Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

	geht es um das gleiche Krankheitsbild.	
vfa	<p>Abschnitt 2.2 Fragestellung in Kombination mit Abschnitt 2.7.2.1</p> <p>Das IQWiG das Anwendungsgebiet abweichend von der Zulassung aufgeteilt und hierdurch für Subgruppen eine fehlende Datenlage moniert bzw. ein Bewertungsraster geschaffen, das nicht dem eingereichten Dossier entspricht.</p> <p>Das IQWiG teilt die Indikation für die Fragestellung der Nutzenbewertung in 5 Anwendungsgebiete auf (Tab. 1 & Tab. 22) und bezieht sich dabei auf den Zulassungstext gemäß Fachinformation zum Behandlungsschema. Aus der Fachinformation ergibt sich das folgende Anwendungsgebiet: „INCIVO ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung“. Im Nachgang wird präzisiert, dass es sich bei den genannten Patienten um nicht vorbehandelte sowie um vorbehandelte Patienten inklusive Relapsen und Null-Respondern handelt. Das Anwendungsgebiet ist somit einheitlich erwachsene Patienten mit kompensierter Lebererkrankung vom Genotyp-1. Die Aufteilung in 5 Patientengruppen durch Einbeziehung der Zirrhose als weiteres Diskriminanzkriterium sowie die Einbeziehung von HIV- und HBV-Koinfizierten geht nicht aus dem Text der Fachinformation hervor und ist so nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich terapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den terapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und terapiena-</p>

		iven Patienten betrachtet.
vfa	<p>Abschnitt 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen in Kombination mit 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>In seiner Bewertung von Telaprevir in der Kombination mit PegInterferon+Ribavirin mit der Kombination PegInterferon+Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie gibt das IQWiG für die in seiner Vorgehensweise definierten Anwendungsgebiete als Ergebnis an, dass aufgrund der Ergebnisse aus den drei für relevant befundenen Studien (ADVANCE, REALIZE, G060-A6-Studie): (i) für die Indikation therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast ein Beleg für einen Zusatznutzen, der aufgrund des seines Erachtens nicht formal validierten Surrogatendpunktes SVR (dauerhaftes virologisches Ansprechen) als nicht quantifizierbar eingestuft wurde, vorliegt. Bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast sah das IQWiG einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt ergab sich nach dem IQWiG auch ein Beleg für einen größeren Schaden von Telaprevir für den Endpunkt Anämie und ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Telaprevir für Hautausschläge (Rash); (ii) für die Indikation therapienaive Patienten mit Zirrhose gab es laut IQWiG keinen Zusatznutzen, weil keine verwertbaren Daten für die Patientengruppen vorlagen. (iii) Für die Indikation vorbehandelte Non-Responder ohne Zirrhose sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß aus den obengenannten Gründen; bei Patienten mit Zirrhose sieht das IQWiG hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Insgesamt ergaben sich nach der IQWiG.Bewertung Hinweise auf einen größeren Schaden von Telaprevir für die Endpunkte Anämie und Hautausschläge (Rash); (iv) für die Indikationen vorbehandelte Relaps-Patienten mit Zirrhose sah das IQWiG insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir und einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Telaprevir für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (basierend auf der Relaps-Gesamtpopulation, weil separate Daten für die Population der Relaps-Patienten mit Zirrhose nicht vorlagen) und (v) für vorbehandelte Relaps-Patienten ohne Zirrhose sei ein Zusatznutzen für das Institut nicht belegt, da die Darstellung der verfügbaren Daten der Studie REALIZE nur ergänzend stattfand, weil diese Daten aus einem Therapieschema stammten, welches von</p>	Hierzu s.o bei „ Gleichbehandlung Boceprevir- / Telaprevir-Bewertung “ (. Stellungnahme Janssen Cilag)

der Zulassungsbestimmung abwich .
Dieser Ergebnisdarstellung durch das IQWiG kann sich der stellungnehmende Verband aus mehreren Gründen, die im Folgenden geschildert werden, nicht anschließen:

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Nach Auffassung des IQWiG stelle der Endpunkt SVR per se keinen patientenrelevanten Endpunkt dar und es liegen keine Validierungsstudien für SVR als Surrogatendpunkt vor. Laut IQWiG heißt es weiter, dass Beobachtungsstudien zum Auftreten von Folgekomplikationen herangezogen werden, die das HCC-Risiko in Abhängigkeit vom Endpunkt SVR darstellen und aufgrund eines für das IQWiG plausibel erscheinenden biologischen Modells SVR als ausreichend validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von HCC darstellen lassen, der im Rahmen der Nutzenbewertung diesbezüglich Ableitungen zum Zusatznutzen grundsätzlich ermöglicht. In den Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast sowie für Vorbehandelte Patienten – Non-Responder mit und ohne Zirrhose sowie für Vorbehandelte Patienten – Relaps-Patienten mit Zirrhose mit chCV zugunsten von Telaprevir. Aufgrund der laut IQWiG nicht formalen Validierung von SVR als Surrogatendpunkt für HCC, sind die Aussagen zum Zusatznutzen mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden und führen hinsichtlich der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu einem nicht quantifizierbaren Nutzen.

Hier stellt sich die Frage nach einer Surrogatendpunktvalidierung, die den formalen Voraussetzungen des IQWiG in Anlehnung an seine Allgemeinen Methoden 4.0 (Abschnitt 3.1.2) und an den Rapid Report Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie entspricht. In Anbetracht der Tatsache, dass HCC erst nach über 20jähriger HCV-Infektion auftritt (Shepard et al. 2005), dennoch aber gemäß RKI (2003) die Hauptindikation für Lebertransplantationen in Deutschland ausmacht, ist nicht ersichtlich wie solch eine prospektive Studie geplant und durchgeführt werden sollte und hierbei die Reliabilitätskrite-

Hierzu s.o. bei „**SVR als patientenrelevanter Endpunkt**“ (Stellungnahme Janssen Cilag)

rien des IQWiG erfüllen soll. Des Weiteren gibt es auch Evidenz für den Zusammenhang von SVR und erhöhter gesundheitsbezogener Lebensqualität (beispielsweise John-Baptiste et al. 2009) sowie reduziertem Leberversagen selbst bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (Veldt et al. 2007) zumindest auf selbigem Evidenzniveau der Studien wie für HCC, so dass sich hier auch die Frage stellt, wieso SVR darüber hinaus nicht als ein ausreichend valider Surrogatendpunkt für gesundheitsbezogene Lebensqualität und für die Vermeidung von Leberversagen als Morbiditätsendpunkt eingesetzt werden sollte.

SVR stellt nach Auffassung des Verbandes über seine Funktion als Surrogatendpunkt für HCC einen eigenen studienbelegten, patientenrelevanten Endpunkt für die Heilung der chronischen Hepatitis C dar und ermöglicht hierdurch durchaus die Quantifizierung des Zusatznutzens von Telaprevir. Nach §5 (7) Nr.1 AM-NutzenV liegt ein erheblicher Zusatznutzen insbesondere bei Heilung der Erkrankung vor.

Wie in jeder Infektionskrankheit (bakteriell, viral oder parasitär bedingt) stellt die Eliminierung oder Eradikation des Erregers (hier HCV-Virus Genotyp 1) nach dem pathophysiologischen und infektionsbiologischen Krankheitsmodell eine Prämisse für die Heilung der Infektionskrankheit, wie jedem einschlägigen Lehrbuch der Virologie oder Mikrobiologie zu entnehmen ist. Das Vorgehen des IQWiG entzieht sich dieser Logik. Vielmehr beharrt das IQWiG (2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten) auf die Eigenschaft von SVR als Surrogatendpunkt, zu welchem sogar keine Evidenz vorliegt, die diese Eigenschaft nach den IQWiG Kriterien ausreichend valide belegt. Spezifisch für die HCV (ähnliches gilt wie oben beschrieben für alle Infektionskrankheiten) beschreibt Pawlotzky 2006 in der angesehenen Zeitschrift Hepatology unter dem treffenden Titel Therapy of Hepatitis C: From Empiricism to Eradication den Stellenwert von SVR als patientenrelevanten Endpunkt für die Heilung von HCV. Dort lautet es bezeichnenderweise: "The treatment goal in HCV infection is permanent viral eradication, i.e., cure. This is currently achieved in a substantial proportion of patients by standard therapy with pegylated IFN alfa and ribavirin."

und weiter bezugnehmend auf SVR und neue Therapieoptionen "HCV infection is currently the only curable chronic human viral infection and the goal is now to increase the cure rate. New treatments and vaccines might even make it possible to eradicate HCV, at least in rich parts of the world". Die Negierung von SVR als Erfolgsparameter für die Heilung von HCV durch das IQWiG steht in einem gravierenden Widerspruch sowohl zum Verständnis der Pathophysiologie als auch zum Vorgehen in den entsprechenden (klinischen) Fachdisziplinen der Virologie bzw. der Gastroenterologie oder Hepatologie sowie zu den Zulassungsbehörden. Alle Interventionen zur Behandlung von HCV werden anhand dieses Erfolgsparameters bewertet. Selbst die Vergleichstherapie (PegInterferon+Ribavirin) ist hinsichtlich ihrer Effektivität und ergo auch ihrer Zweckmäßigkeit bezogen auf SVR in mehreren internationalen Studien überprüft worden (beispielsweise Manns et al. 2001: PegInterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial) und auch in Berichten internationaler HTA-Agenturen (beispielsweise Wright et al. 2006 für das britische NHS R&D HTA Programme) wird SVR als Erfolgsparameter der Therapie für die Heilung von Patienten mit HCV und somit als ein Endpunkt von enormer patientenrelevanter Bedeutung verwendet.

Das Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012 (Sarrazin et al. 2010) als aktuellste deutschsprachige Quelle zur Therapie der HCV sieht in SVR auch einen validen Endpunkt zur Heilung der HCV.

In diesem Zusammenhang klingt es auch befremdlich, dass das IQWiG SVR als harten Endpunkt für die Heilung der HCV mit erheblicher Patientenrelevanz genau diese Patientenrelevanz abspricht und ihm ausschließlich einen Surrogatendpunktcharakter für HCC zuweist, wenn die Patientenrelevanz sogar spezifisch in Deutschland sowohl von betroffenen HCV Patienten als auch von Experten in einer vom IQWiG – wenn auch nur als Pilotstudie – in Auftrag gegebenen Conjoint Analyse (siehe zwei veröffentlichte Abstracts von Mühlbacher et al. 2011 und Dintsios et al. 2011 im Anhang) für den Endpunkt SVR,

	<p>der mit einem enorm hohen Stellenwert beurteilt wurde, als erwiesen erscheint.</p> <p>Nach Ansicht des Verbandes ist somit der Zusatznutzen durchaus quantifizierbar, weil SVR einen harten Endpunkt für die Heilung der Patienten mit HCV darstellt und gemäß §5 (7) Nr.1 AM-NutzenV liegt hier ein erheblicher Zusatznutzen vor, da es sich hier insbesondere um eine Heilung der Erkrankung handelt.</p>	
vfa	<p>Abschnitt 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Bei seinem Vorgehen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verweist das IQWiG auf den Anhang A der Nutzenbewertung eines anderen Arzneimittels (A11-02). Da die Nutzenbewertung nach §35a SGB V eigenständige, in sich abgeschlossene Berichte zur anschließenden Beschlussfassung durch den G-BA erfordert und methodische Aspekte insofern diese nicht in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (aktuelle Version 4.0) diskutiert bzw. vorgestellt werden, nicht in mehreren Berichten verstreut dargelegt und referenziert werden sollten, halten wir es für angemessen, wenn entsprechende Inhalte jeweils in den Berichten, in denen auf sie rekuriert wird, auch enthalten sind.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die in der AM-NutzenV genannte eigenständige Entität der Krankheitsheilung nicht explizit und ordnet diese den Endpunkten Mor-</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Telaprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operati-</p>

<p>talität und Morbidität zu. Dies kann in Zusammenhang mit dem Vorgehen des IQWiG bei Verwendung nicht validierter Surrogatparameter – in der klinischen Forschung allerdings als Erfolgsparameter für die Heilung im Rahmen von Responderanalysen beispielsweise eingesetzt – zu gravierenden Folgen führen. Für Infektionskrankheiten wie die HCV heißt dies, dass deren Heilung nicht mehr abgebildet werden kann. So ist dem IQWiG Vorschlag nach im Fall einer HCV, die bei adäquater Therapie teilweise ausheilt – gemessen jeweils an der Viruslast – und mit einer Überlebensdauer der betroffenen Patienten, die über die Studiendauer hinausreicht, kein quantifizierbarer Zusatznutzen herzuleiten. Obwohl die Patienten gemessen am Endpunkt SVR ausheilen wird dies bei der Vorgehensweise des IQWiG unbegründet ignoriert. Somit birgt die vom IQWiG vorgeschlagene Operationalisierung der Entität Heilung eine gravierende methodische Gefahr, vorhandenen patientenrelevanten Nutzen nicht mehr abbilden zu können. Die Entität Heilung sollte auch aus methodischen und nicht nur aus rechtlichen Gründen in der Herleitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen beibehalten werden.</p> <p>Dass die Kriterien der „Heilung“ bzw. der „spürbaren Linderung der Erkrankung“ vom IQWiG nicht als eigenständige Kriterien („nicht explizit“) in seinem methodischen Vorschlag behandelt wurden, begegnet darüber hinaus auch rechtlichen Bedenken. Die eigenständige Bedeutung dieser Kriterien ergibt sich bereits aus dem Wortlaut des § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, nach dem ein „erheblicher“ bzw. ein „beträchtlicher“ Zusatznutzen insbesondere dann vorliegt, wenn die vorgenannten Kriterien erreicht werden.</p> <p>Zur Quantifizierung des Zusatznutzens anhand seines Ausmaßes und seiner Wahrscheinlichkeit laut IQWiG-Vorschlag verweisen wir auf die bereits im Rahmen vergangener Stellungnahmen geleisteten Kommentare und warten Bezug nehmend auf die mündlichen Ausführungen des unparteiischen Vorsitzenden des G-BA im Rahmen der öffentlichen Sitzung des Plenums des G-BA am 15.12.2011 auf die Anfang 2012 geplante Expertenveranstaltung zu diesem Vorschlag.</p>	<p>onalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.</p> <p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, terapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich terapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den terapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p> <p>Daraus folgt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens nur in</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Abschließend soll auf einen weiteren Aspekt, der bei einer meldepflichtigen Infektionskrankheit mit nicht zu unterschätzender Ansteckungsgefahr zu berücksichtigen ist, hingewiesen werden. Durch die Senkung der SVR wird auch die Konzentration des Hepatitis C Virus bei den Trägern gesenkt und somit aus Public Health Perspektive das entsprechende Ansteckungsrisiko für weitere Personen reduziert. Dieser Aspekt ist auch für die GKV von hoher Bedeutung, da hierdurch Neuansteckungen mit all ihren versorgungsrelevanten Konsequenzen (therapeutische Interventionen und Kosten) vermieden werden. Der Zusatznutzen fällt somit in der Realität noch viel größer aus, als er in explizit patientenrelevanten Endpunkten abgebildet werden kann.</p>	<p>den zwei Patientengruppen der therapieerfahrenen und therapienaiven Patienten betrachtet.</p> <p>Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapienaiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich.</p> <p>Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppe der Patienten mit Ko-Infektion und mit Zirrhose enthalten ist.</p> <p>Für diese Patientengruppen liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor, es können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>SVR gemacht werden.</p> <p>Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Telaprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapie-naive Patienten liegt ein jeweils signifikant häufigeres Auftreten der unerwünschten Ereignisse Anämie und Hautausschlag unter der Behandlung mit Telaprevir vor.</p> <p>In der Gesamtschau dieser Sachverhalte kommt der G-BA zu der Bewertung, dass sowohl für therapie-naive als auch für therapieerfahrene Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion ein Zusatznutzen von Telaprevir vorliegt, das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
	<p>2.7.2.3.1 Studienpool</p> <p>Die Anwendung einer 80%-Regel des IQWiG bei Mischkollektiven erscheint etwas willkürlich getroffen und gibt nicht unbedingt den internationalen Standard der EbM wieder, obwohl die Setzung von Qualitätskriterien zur Belastbarkeit von Studienaussagen durchaus sinnvoll erscheinen kann. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung kann aber solch ein Kriterium eine unüberwindbare Hürde wie im vorliegenden Beispiel darstellen. Da es sich um eine Nutzenbewertung zu einem sehr frühen Zeitpunkt – direkt nach der Zulassung mit</p>	<p>Argument wirkt sich auf die Gesamtbewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht aus.“</p>

	<p>Markteinführung – handelt, ist hier doch eher ein Ansatz der best available evidence nach Auffassung des vfa zu präferieren.</p> <p>Die Auswirkungen eines für diese Phase der Nutzenbewertung zu rigiden Kriteriums lassen sich in folgenden Ausführungen erkennen:</p> <p>Für die Population der Relaps-Patienten ohne Zirrhose schließt das IQWiG die REALIZE-Studie (VX-950-TiDP24-C216) nicht als Grundlage für die Ableitung eines Zusatznutzens ein. Als Grund wird vom IQWiG der zu geringe Anteil von Patienten genannt, der zulassungskonform behandelt wurde. Im entsprechenden Arm der REALIZE-Studie wurden in der Subgruppe der Relaps-Patienten ca. 35% der Relaps-Patienten nach Auffassung des IQWiG zulassungskonform behandelt. Dieser Anteil liegt unter dem 80%-Kriterium. Allerdings wird vom IQWiG nicht weitergehend geprüft, ob die Unterschiede zwischen dem in REALIZE untersuchten Therapieschema und dem zugelassenen Therapieschema für Relaps-Patienten ohne Zirrhose dergestalt sind, dass ein Einschluss des Studienarms in die Nutzenbewertung akzeptabel ist. In den Allgemeinen Methoden Version 4.0 des IQWiG heisst es aber: „Daher wird für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden.“ Solch eine Prüfung ist zumindest nicht im Bericht des IQWiG dokumentiert worden.</p>	
	<p>3.1.2 Therapeutischer Bedarf</p> <p>Das IQWiG kommentiert, dass die Definition des therapeutischen Bedarfs aus Sicht des Instituts nicht ausreichend sei, da der SVR nicht ohne weiteres als patientenrelevant anzusehen ist. Dem ist zu entgegen, dass die Patientenrelevanz durch die Erhebungen von Mühlbacher et al. zur Patientengewichtung verschiedener Aspekte der HCV-Therapie mittels Conjoint Analyse als gege-</p>	<p>Hierzu s.o. bei „SVR als patientenrelevanter Endpunkt“ (Stellungnahme Janssen Cilag)</p>

	<p>ben erscheint und letztlich bei Infektionskrankheiten die Elimination des Erregers immer patientenrelevant sein wird. Der Auffassung des IQWiG bezüglich des therapeutischen Bedarfs kann von Seiten des Verbandes nicht gefolgt werden.</p>	
	<p>3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Das IQWiG moniert, dass die Unterteilung des Herstellers nicht hinreichend sei. Die Angaben seien nicht vollständig und können nur teilweise bewertet werden. Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte 7 Patientengruppen, für die – anhand der zulassungskonformen Aufteilung nach Therapieschema und anhand der heranziehbaren Daten – unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu treffen sind. Dies sind therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit niedriger Ausgangsviruslast [...]. Diese Aussage des Instituts ist nicht nachvollziehbar. Epidemiologische Daten zur Ausgangsviruslast bei therapienaiven Patienten liegen nicht vor. Die Forderungen, Angaben zu leisten, die epidemiologisch bis dato nicht erhoben wurden, ist zu hinterfragen und kann nicht an den Hersteller im Sinne einer Unvollständigkeit der Angaben abgewälzt werden.</p>	<p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit hoher bzw. niedriger Ausgangsviruslast, therapienaive Patienten mit Zirrhose, therapieerfahrene Non-Responder mit oder ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit einem Relaps mit oder ohne Zirrhose und zusätzlich therapienaive und therapieerfahrene Patienten die mit HIV bzw. HBV ko-infiziert sind) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion als Subgruppen unter den therapienaiven Patienten und die Gruppen Patienten mit Zirrhose bzw. mit HIV oder HBV Ko-Infektion und weiterhin die Non-Responder bzw. Relapser als Subgruppen unter den therapieerfahrenen Patienten zu subsumieren sind.</p>
	<p>3.2.1 Behandlungsdauer</p>	<p>Argument wirkt sich nicht auf die Aussagen zum Verbrauch in Be-</p>

	<p>Das IQWiG behauptet, dass der Hersteller bei Non-Respondern von einer regelmäßigen Behandlungsdauer von 72 Wochen ausgeht. Eine Annahme, die dem Institut nicht plausibel erscheint, da eine entsprechend lange Behandlungsdauer nur in Ausnahmefällen adäquat ist. So spricht die Fachinformation für Pegasys® lediglich eine Empfehlung aus und die Fachinformation für PegIntron® weist darauf hin, dass eine Behandlungsdauer über 48 Wochen nicht untersucht worden ist.</p> <p>Der Verband kann sich dieser Auffassung des IQWiG nicht anschließen, da das aktuelle Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion (Sarrazin et al. 2010) eindeutig hervorhebt, dass verschiedene Studien auf der Grundlage unterschiedlicher Definitionen eines langsamen Therapieansprechens mit einem Vergleich einer 48-wöchigen Therapie gegen eine Verlängerung</p> <p>auf 72 Wochen durchgeführt wurden (siehe Tabelle 11 im Update) und bei Patienten mit einem Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log₁₀-Stufen nach 12 Wochen Therapie, aber noch nachweisbarer HCV-RNA und Negativierung mit einem sensitiven Assay (Nachweisgrenze 50 IU/ml) dann bis zu Woche 24 (Slow-Responder), <i>die Therapie auf 72 Wochen verlängert werden sollte</i>. Somit geht eindeutig aus der Leitlinie hervor, dass durchaus bei Non- bzw. Slow-Respondern eine Therapiedauer von 72 Wochen erreicht werden kann bzw. empfohlen wird.</p>	<p>schluss oder Tragenden Gründen aus.</p>
	<p>3.2.2 Verbrauch</p> <p>Das Institut geht davon aus, dass lediglich Behandlungsdauern von maximal 48 Wochen adäquat seien und dass bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Teil der Patienten, vor allem den Non-Respondern, ein zu hoher Verbrauch angesetzt wird.</p> <p>Der Verband verweist auf den Kommentar unter 3.2.1 Behandlungsdauer, um aufzuzeigen, dass eben Maximalbehandlungsdauern von über 48 Wochen (bis zu 72 Wochen) unter der Doppelkombinationstherapie mit Interferonen und</p>	<p>Argument wirkt sich nicht auf die Aussagen zum Verbrauch in Beschluss oder Tragenden Gründen aus.</p>

	<p>Ribavirin leitlinienkonform sind und auch in der Praxis so umgesetzt werden. Diese Informationen müssten dem Institut auch über den befragten Sachverständigen zugekommen sein, eine Überprüfung der geleisteten Angaben ist allerdings aufgrund der intransparenten Nichtveröffentlichung des entsprechenden Fragekatalogs für Außenstehende nicht möglich.</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Dintios CM, Mühlbacher A, Bridges JF, Bethge S, Schwalm A, Nübling M. Priorisierung und Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten am Beispiel der chronischen Hepatitis C Therapie. gms 2011 [Abgerufen: 20.12.2011]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/ebm2011/11ebm28.shtml>.
2. John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, et al. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. The American journal of gastroenterology. 2009;104(10):2439-48.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001;358(9286):958-65.
4. Mühlbacher A, Bridges JF, Bethge S, Dintios CM, Schwalm A, Nübling M. Prioritization and Weighting of Patient-Relevant Endpoints (PRES) as Part of the IQWiGs Efficiency Frontier Method in Germany. Value in Health. 2011;14(3):A73-A4.
5. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. Hepatology. 2006;43(2 Suppl 1):S207-20.
7. Rote-Liste 2011. Fachinformation Incivo® [Abgerufen: 06.02.2012].
8. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2010;48(2):289-351.
9. Robert Koch Institut (Hrsg.): Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Hepatitis C; 2003. [Abgerufen 20.12.2011]. URL: http://www.rki.de/clin_109/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/hepatitis_c.pdf.
10. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. The Lancet infectious diseases. 2005;5(9):558-67.

D. Anlagen

1 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Telaprevir

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 21. Februar 2012
von 13.55 Uhr bis 15.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Dr. Rudolph
Herr Dr. Stark
Frau Dr. Decker-Burgard
Herr Dr. Fleischmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Alshuth
Herr Dr. Link

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Herr Dr. Krobot
Frau Dr. Wendel-Busch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Malter
Herr Dr. Zimmermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Voss
Herr Dr. Dr. Weigmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Abbott GmbH und Co. KG:**

Frau Prof. Dr. Wittig
Herr Dr. Bergemann

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Frick
Frau Lietz

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Throm
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Leberstiftung:**

Herr Prof. Dr. Manns

Angemeldete Teilnehmer für den **Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng):**

Herr Dr. Mauss

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Zeuzem

Beginn der Anhörung: 13.55 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserem dritten Anhörungstermin am heutigen Tag. Ein vierter wird auch noch folgen. Sie sehen, wir sind mittendrin. Das heißt aber nicht, dass wir uns nicht jedem Termin mit der nötigen Aufmerksamkeit widmen, und vor allem nicht, dass wir die Zeit nicht gemeinsam nutzen, um alle offenen Fragen zu klären, soweit das möglich ist, oder zumindest Positionen einzuholen.

Ich möchte zunächst einmal feststellen, ob die Teilnehmer, die mir gemeldet worden sind, auch alle da sind. Ich beginne mit der Firma Janssen-Cilag: Anwesend sind Frau Dr. Rudolph, Herr Dr. Stark, Frau Dr. Decker-Burgard und Herr Dr. Fleischmann. Weiterhin anwesend sind für die Firma Roche Herr Dr. Alshuth und Herr Dr. Link, für MSD SHARP & DOHME Herr Dr. Krobot und statt Herrn Dr. Schulz Frau Dr. Wendel-Busch, für die Firma Novartis Frau Dr. Malter und Herr Dr. Zimmermann, für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Voss und Herr Dr. Dr. Weigmann, für Abbott Frau Professor Wittig und Herr Dr. Bergemann, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Frick und Frau Lietz; Sie sind jetzt schon zum dritten Mal dabei ebenso wie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Throm und Herr Dr. Dintsios. Die Deutsche Leberstiftung ist vertreten durch Herrn Professor Manns und der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands durch Herrn Dr. Mauss. Ist auch Herr Professor Zeuzem für die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten da?

(Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung): Nein, er ist verhindert, weil der Flug ausgefallen ist! Er hat per E-Mail mitgeteilt, dass er mir das Mandat überträgt!)

– Aha, vielen Dank. Sie müssten dann jeweils sagen, für wen Sie reden. Ich nehme aber einmal an, dass Sie dieselbe Meinung vertreten.

(Heiterkeit)

Ich weise dann darauf hin, dass wir versucht haben, die Anhörung etwas zu gliedern. Das ist keine zwingende Vorgabe; es ist eine Empfehlung, dass wir in einer ersten Runde erst einmal allgemeine Aspekte ansprechen und uns dann systematisch in die immer wieder strittigen Themen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens vorarbeiten. Das sind die Messlatten, wo durchaus sehr unterschiedliche Auffassungen sehr pointiert vorgetragen werden. Es ist ganz gut, wenn man das jeweils kon-

zentriert diskutiert und nicht alles in einen Topf wirft und gemeinsam diskutiert. Aber ich überlasse letztlich Ihnen, wie wir diese Anhörung strukturieren.

Ich rufe jetzt erst einmal Punkt 1 auf:

Allgemeine Aspekte
– insbes. Vergleichbarkeit der Verfahren

Ich gebe der Firma Janssen als diejenige, die das Produkt herstellt, als erste das Wort, auch zu allgemeinen Ausführungen. Wer spricht? – Frau Rudolph.

Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag):

Guten Tag und herzlichen Dank für die Einladung! Wir waren ja vor zwei Wochen schon einmal da und freuen uns natürlich besonders, dass wir erneut die Möglichkeit haben, zu einem unserer Produkte hier heute Stellung zu nehmen. Bitte erlauben Sie mir auch dieses Mal, dass ich ganz kurz einige allgemeine Aspekte voranstelle, bevor wir auf Details zu den einzelnen Agendapunkten eingehen.

Es ist schon nicht alltäglich, dass Zulassungsbehörden wie die EMA und die FDA Produkten aufgrund deren besonderer Bedeutung für die Gesundheitsversorgung und/oder deren Innovationscharakter beschleunigte Zulassungen erteilen. Während der vergangenen drei Jahre waren es genau vier Produkte, die das betroffen hat. Eines davon diskutieren wir heute.

Telaprevir gehört zu einer neuen Klasse von Arzneimitteln, die erstmals direkt an der Ursache der Erkrankung ansetzen und somit einen Durchbruch in der Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 darstellen. Der medizinische Bedarf ist wohl unumstritten.

Mit Telaprevir erhöhen wir die Heilungsraten der betroffenen Patienten auf circa 80 Prozent, wo bisher nur circa 45 Prozent der therapienaiven und nur maximal 20 Prozent der Relapse-Patienten geheilt werden konnten. Die besonders schwer behandelbare Population der Non-Responder erhält erstmals überhaupt klinisch relevante Heilungschancen durch das Produkt.

Für den Großteil der therapienaiven und Relapse-Patienten ist es darüber hinaus möglich, die mit zum Teil sehr unangenehmen Begleitscheinungen verbundene Therapiezeit unter der bisherigen Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin von 48 Wochen auf 24 Wochen zu halbieren. Und das ist – es ist wichtig, das zu erwähnen – nur der Beginn einer Entwicklung, die die vollständige Auslöschung einer Erkrankung zum Ziel hat, für die es bis vor ein paar Jahren überhaupt noch keine adäquate Behandlung gab.

Lassen Sie mich bitte ganz kurz auf einige Aspekte hinweisen, die uns bei der Bewertung von

Arzneimitteln, speziell in der Hepatitis C, besonders wichtig sind:

Ähnlich wie bereits vor zwei Wochen zur Onkologie formuliert, geht es auch hier um die Berücksichtigung von Spezifika von Infektionskrankheiten, insbesondere bei der Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Auch hier muss die klinische Bedeutung vor die rein formale Bewertung gestellt werden. Ich rede insbesondere von Heilung im Sinne einer Freiheit von der viralen Infektion und deren vollständiger Berücksichtigung als patientenrelevanten Nutzenparameter. Wir begrüßen hier ausdrücklich das Vorhaben des G-BA, die Kriterien zur Festlegung des Zusatznutzens nochmals gesondert zu diskutieren.

Zu diskutieren bleibt darüber hinaus jedoch auch, inwieweit nicht auch das verringerte Transmissionsrisiko und die Verkürzung der Therapiezeit in der Hepatitis C als patientenrelevante Nutzenparameter anerkannt werden sollten. Generell sollte immer auch die Patientensicht angemessen berücksichtigt werden.

Schlussendlich möchte ich betonen, dass die Durchführung der Nutzenbewertung bei der Bewertung von Wirkstoffen ein und derselben Klasse schon aus Gründen der Fairness nach einheitlichen Maßstäben erfolgen sollte. Das gilt in diesem Fall sowohl für die Studienauswahl – hier zum Beispiel die Einbeziehung der REALIZE-Studie; wir werden darauf noch im Detail eingehen – als auch für die vorgenommenen Subgruppenbetrachtungen.

Das war jetzt das Stichwort für Herrn Fleischmann, der da gerne noch ins Detail gehen würde. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Rudolph. – Herr Fleischmann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Ich möchte, wenn Sie erlauben, auf den hier besonders ausgewiesenen Punkt „Vergleichbarkeit der Verfahren“ noch etwas genauer eingehen. Wir interpretieren diesen Punkt so, dass die Vergleichbarkeit zwischen den Verfahren Boceprevir und Telaprevir gemeint ist. Wir vertreten hier ganz klar die Position: Beide Verfahren sind vergleichbar. Daher sollten auch an beide Verfahren gleiche Maßstäbe und gleiche Kriterien angelegt werden.

Die Nutzenbewertungsverfahren von Telaprevir und Boceprevir sind insbesondere aus folgenden Gründen vergleichbar:

Es handelt sich um die gleiche Wirkstoffklasse, also Proteaseinhibitoren in der HCV, angewandt zusammen mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin.

Es ist die gleiche Indikation, also die chronische Hepatitis C vom Genotyp 1. Damit ist auch die Patientenpopulation für beide Wirkstoffe fast identisch.

Es handelt sich um parallel laufende Verfahren mit gleicher zweckmäßiger Vergleichstherapie: Zweckmäßige Vergleichstherapie ist das pegylierte Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin, was für beide unstrittig festgelegt wurde.

Beide sind direkte Wettbewerber; das heißt, Ungleichbehandlungen können zu Verzerrungen im Wettbewerb führen.

Es gibt allgemeine Themen, die beide betreffen, insbesondere die Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis von SVR, beispielsweise die Population der HIV/HCV-Koinfizierten oder Kriterien wie die Relevanz der Therapiezeitverkürzung

Es ist daher aus unserer Sicht zu fordern, dass in beiden Verfahren Gleichbehandlung herrscht und dass gleiche Maßstäbe und Kriterien angesetzt werden, das heißt, sachlich gleiche Dinge sollten jeweils auch gleich behandelt werden. Das sollte insbesondere in folgenden Punkten sichergestellt sein, die ich ganz kurz adressieren möchte – ich denke, wir werden später noch einmal etwas genauer darauf eingehen –:

Das ist zum einen die Berücksichtigung von Endpunkten. Sehr deutlich wird dies insbesondere beim Endpunkt SVR: Vor einigen Wochen haben wir an dieser Stelle im Rahmen der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Boceprevir ausführlich diskutiert, welche Relevanz der Endpunkt SVR besitzt, insbesondere, ob auf Basis dieses Endpunkts eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich ist. Es ist in jener Anhörung sehr deutlich geworden, dass der Endpunkt patientenrelevant ist und daher auch eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis dieses Endpunkts möglich ist. Die dort vorgebrachten Argumente und potenziell daraus folgende Entscheidungen gelten aus unserer Sicht daher auch für den Wirkstoff Telaprevir.

Das wird auch sehr deutlich – Frau Rudolph hatte das schon angesprochen – bei der Frage, nach welchen Kriterien der Ein- und Ausschluss von Studien in den beiden Verfahren vorzunehmen ist. Es ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, dass im einen Fall, Boceprevir, zwei Studien eingeschlossen werden, während im Falle von Telaprevir diese Studien aufgrund eines rein formalen Kriteriums – weniger als 80 Prozent der Patienten sind zulassungskonform behandelt – ausgeschlossen werden. Im Fall Boceprevir dagegen wurde jeweils sachlich auf akzeptable Abweichungen geprüft, obwohl das 80-Prozent-Kriterium auch nicht gegeben war.

Ein weiterer Aspekt ist die gleichartige Berücksichtigung von HCV/HIV-Koinfizierten, aber auch die Relevanz von Subgruppenanalysen.

Wichtigster Punkt aus unserer Sicht ist hier aber ganz klar, dass der Ein- und Ausschluss von Studien in beiden Verfahren in gleicher Weise vorgenommen wird, also insbesondere auch die REALIZE-Studie, um die es hier besonders geht, in die Nutzenbewertung von Telaprevir eingeschlossen wird. Darauf werden wir aber wohl bei Tagesordnungspunkt 2 noch genauer eingehen werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Fleischmann. – Ich würde jetzt gerne zur Vergleichbarkeit von Boceprevir und Telaprevir die medizinischen Sachverständigen fragen: Sehen Sie das genauso? Sie brauchen nur zu nicken. – Ja. Danke. Dann glaube ich, dass wir diesen Punkt verlassen können, es sei denn, wir haben Fragen zur Vergleichbarkeit. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich habe folgende Frage: Die Bewertung wird gemäß des Gesetzes bzw. der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ja auf Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt. Ich kann verstehen, dass Sie beispielsweise Vergleichbarkeit bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie fordern. Es ist hier ja auch nicht gegeben, dass es eine ungleiche Behandlung gäbe.

Sie haben eben auf die Subgruppe der koinfizierten Patienten abgestellt. Offensichtlich haben Sie sich ja vorab nicht mit der Firma MSD abgesprochen bezüglich der Erstellung des Dossiers. Das habe ich auch nicht erwartet. Wenn Sie aber Vergleichbarkeit erwarten, dann kann man sich natürlich auch fragen, warum Sie sich nicht vorher bei der Erstellung des Dossiers absprechen. Sie reklamieren in Ihrem Dossier explizit keinen Zusatznutzen für die koinfizierten Patienten. Auch nichts anderes stellen wir in der Bewertung dar. Vielleicht können Sie noch einmal Stellung nehmen, ob Sie da vielleicht eine Entwicklung in der Industrie sehen, dass Überlegungen angestellt werden, gemeinsam Dossiers zu erstellen.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Ich möchte ganz kurz etwas zu dem Punkt „Absprache vorab“ sagen: Das zu tun ist uns aus wettbewerbsrechtlichen Gesichtspunkten untersagt, weil am Ende das Dossier ja in eine Preisverhandlung mündet und dann als Grundlage von Preisfestsetzungen dient. Ich verstehe es eher als einen Appell an den Gesetzgeber, dass man die wissenschaftliche Diskussion – wie auch immer das aussehen könnte – vorab erlaubt. Aus unserer Sicht ist das so nicht möglich.

Herr Dr. Kaiser:

Teilen Sie denn die Einschätzung, dass die Art und Weise, wie Sie ein Dossier erstellen – unabhängig davon, dass Sie sich nicht absprechen können, was

ich nachvollziehen kann –, auch Einfluss auf das Verfahren hat? Es wäre ja auch schlecht, wenn es nicht so wäre. Die Dossiers bilden schließlich die Arbeitsgrundlage für die Bewertung.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Das Dossier ist ganz unstrittig die Arbeitsgrundlage für das Verfahren. Es ist allerdings so, dass gerade in einem Fall, wie er hier vorliegt, dass zwei Dossiers mehr oder weniger parallel eingereicht werden, man beide Dinge nebeneinander legen muss und man verlangen kann, dass insbesondere für Dinge, die vorgelegt worden sind, auch gleiche Maßstäbe angelegt werden. Mehr wollen wir nicht.

Ich glaube, man muss hier auch einen Unterschied zwischen dem, was das IQWiG macht – Sie müssen ja auf Basis des Dossiers urteilen –, und der Entscheidung des G-BA machen, der – das wäre unser Anspruch und unsere Forderung – hier etwas breiter argumentieren darf.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wobei es ja jetzt ein Zufall ist, dass das in dieser Dichte aufeinander folgt. Es hätte auch sein können, dass wir heute nicht die Chance gehabt hätten, beides sozusagen zusammenzuführen. Herr Kaiser hat natürlich recht, ich muss das jeweilige Dossier nehmen, ich kann nicht sagen: Ja, der andere Hersteller hat da etwas ganz anderes vorgetragen, trotzdem will er eine gleiche Behandlung. Das ist schon aus Zeitgründen nicht möglich. Hier – da gebe ich Ihnen recht – werden wir diese Gesichtspunkte übergreifend bewerten.

Dann würde ich gerne zu Punkt 2 übergehen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie
– insbes. Ein- und Ausschluss von Studien

Sie hatten darauf hingewiesen, dass hier im Unterschied zu Boceprevir eine Studie, die Sie eingebracht haben, ausgeschlossen worden ist. Können Sie das noch einmal präzisieren?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Das mache ich gerne. Es geht hier um zwei Studien, um die REALIZE-Studie und die PROVE-3-Studie, beide Studien wurden im Dossier vorgelegt. REALIZE wurden teilweise berücksichtigt, PROVE-3 gar nicht. Es geht hier speziell um die Population der Relapse-Patienten ohne Zirrhose. Das IQWiG hat in seinem Bericht festgestellt, dass diese beiden Studien, REALIZE und PROVE-3, nicht als Basis für einen Zusatznutzennachweis in der Population der Relapse-Patienten ohne Zirrhose zu akzeptieren sind. Begründet wurde dies damit, dass in beiden Studien jeweils weniger als 80 Prozent der Patienten zulassungskonform behandelt worden sind. Es geht hier insbesondere um Folgendes: In der REALIZE Studie werden die Relapse-Patienten mit

einem festen Behandlungsschema behandelt, tatsächlich wurde dann von der Zulassungsbehörde festgelegt, dass Relapse-Patienten ohne Zirrhose mit einem responsegesteuerten Behandlungsschema entweder 24 oder 48 Wochen behandelt werden.

Wir halten diesen Ausschluss für nicht gerechtfertigt und sind in unserem schriftlichen Statement ausführlich darauf eingegangen. Aus unserer Sicht stellen sowohl REALIZE als auch PROVE-3 eine valide Evidenzbasis für die Relapse-Population ohne Zirrhose dar. Es wurde vom IQWiG rein formal aufgrund des 80-Prozent-Kriteriums argumentiert, aber nicht sachlich geprüft – zumindest aus unserer Sicht nicht erkennbar –, ob die Abweichungen vom Zulassungsschema akzeptabel sind und die Effektschätzer relevant verzerrt sind.

Wir haben in unserer schriftlichen Stellungnahme eine solche Prüfung durchgeführt. Im Wesentlichen lässt sich sagen:

Die Abweichungen des zugelassenen Therapieschemas, also die responsegesteuerte Behandlung vom Studien-Schema – fest für 24 Wochen in der PROVE-3-Studie oder für 48 Wochen in der REALIZE-Studie –, sind vergleichbar mit den Abweichungen, die IQWiG im Falle von Boceprevir als akzeptabel beurteilt hat. IQWiG hat im Rahmen der Boceprevir-Nutzenbewertung Maßstäbe für den Ein- und Ausschluss von Studien, die nicht dem 80-Prozent-Kriterium genügen, definiert, die auch für das Verfahren zu Telaprevir ihre Gültigkeit haben müssen. Wir sind auch der Meinung, dass die Effektschätzer nicht relevant verzerrt sind, insbesondere was SVR angeht.

Wenn man sich anschaut, dass das endgültig zugelassene Schema, das responsegesteuerte Schema, je nach Reaktion der Patienten auf die Behandlung 24 und 48 Wochen Gesamtbehandlungszeit hat, muss man darauf hinweisen: Sowohl PROVE-3 als auch die REALIZE-Untersuchung untersuchen eines dieser Schemata und liefern in der Zusammenschau durchaus relevante Evidenz dafür, was das responsegesteuerte Behandlungsschema leisten kann.

Insgesamt spricht aus unserer Sicht daher nichts gegen einen Einschluss der Studien REALIZE und PROVE-3 in die Nutzenbewertung von Telaprevir. Auf dieser Basis sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen von Telaprevir in der Population der Relapse-Patienten ohne Zirrhose.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wünscht jemand von den anderen Firmen, das zu ergänzen? Wer von Ihnen möchte anfangen? – Bitte schön. Professor Manns.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Mein Name ist Manns, ich komme aus Hannover, und ich spreche für die Deutsche Leberstiftung, die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin.

Die Dauer der Therapie von bisher 48 Wochen ist für die Patienten – jetzt einmal ungeachtet der Kosten – eine große Belastung. Bis zu 20 Prozent der Patienten tolerieren die Therapie mit Interferon und Ribavirin nicht. Deshalb ist eine Verkürzung der Therapie von großem Vorteil, wenn damit keine Ergebnisse beeinflusst werden.

Es gibt inzwischen eine wichtige Studie, die von Muir et al. in *Hepatology* im Jahre 2011 veröffentlicht wurde. Dabei hat man die Phase-II-Patienten analysiert, das heißt die Telaprevir-Patienten, die in PROVE-1 bis PROVE-3 eingeschlossen und im Kontrollarm waren, dort entweder nicht erfolgreich behandelt wurden oder nach Ende der Therapie einen Rückfall hatten. Diese Rückfallpatienten sind diejenigen, über die jetzt kontrovers diskutiert wird, weil sie nicht prospektiv in der Response-guided Therapie in REALIZE untersucht wurden. In dieser Studie wurde bei allen Patienten, die nach vier Wochen virusnegativ waren, die Therapie auf 24 Wochen verkürzt. In 97 Prozent der Fälle wurde eine SVR, eine Heilung, erreicht. Insofern ist in dieser Studie prospektiv das Konzept der verkürzten Therapie für mich erwiesen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Manns, vielen Dank. – Herr Mauss, wollen Sie das noch ergänzen?

Herr Dr. Mauss (bng):

Ich würde es etwas pragmatischer sehen. Es gibt eine Studie über 24 Wochen, die in 49 Prozent der Fälle besser für Relapse-Patienten ist – Stichwort SVR –, und es gibt eine Studie über 48 Wochen, bei der knapp 60 Prozent Differenz erreicht wird. Wir reden hier jetzt über 20 Prozent vs. 70 bis 80 Prozent. Dann gibt es eine Response-guided Therapie, die eine Mischung aus den Kosten und aus den Nebenwirkungen bilden soll. Diese wird von der Zulassungsbehörde sozusagen retrospektiv in die Zulassung geschrieben. Es ist klar, dass es dazu – mit Ausnahme der Studie von Muir – bisher natürlich keine Daten gibt.

Auf der anderen Seite ist zumindest mit gesundem Menschenverstand nachzuvollziehen, dass diejenigen, die in 24 Wochen oder in 48 Wochen erfolgreich behandelt werden können, mit hoher Wahrscheinlichkeit stark von der Therapie profitieren. Man muss ja sagen: Das betrifft die Gruppe der Hepatitis-C-Patienten, die den größten Nutzen haben. Diese komplett aus der Analyse auszuschließen, ist zumindest aus ärztlicher Sicht nicht ver-

ständig, weil das die Gruppe ist, für die die Therapie am kosteneffektivsten ist und am besten wirkt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ja, der gesunde Menschenverstand hilft leider nicht, eine Nutzen/Schaden-Abwägung in der Zulassung, wie sie dann ausgesprochen wurde, zu machen. Ich sehe auch widersprüchliche Argumente dahingehend, dass einerseits die Verkürzung der Therapiedauer ein patientenrelevantes Kriterium sein soll, dann aber die Studie, so wie sie durchgeführt worden ist – eben nicht verkürzt –, ausreichend Aussagen für genau das Klientel geben soll. Also das ist ein Widerspruch, den ich nicht aufgelöst sehe.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Manns.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Ich bin mir nicht sicher, ob das jetzt hier die richtige Stelle für diese Argumentation ist. Die Firmen haben die Studien mit den Zulassungsbehörden entwickelt und durchgeführt. Dann haben die Zulassungsbehörden FDA und EMA die Originaldaten selbst analysiert. Das hat man vor zehn Jahren bei der Festlegung von PEG/Riba auch gemacht. Man hat dann die Zulassung ausgesprochen. Ich finde, es war eine richtige Entscheidung der Zulassungsbehörden. Sie sagen: Wir wollen nicht, dass die Patienten unnötig lange behandelt werden.

Wenn ich noch ein Beispiel anführen darf. Noch vor zehn Jahren hat die FDA anders gehandelt als Europa. Damals hatte man mit Ribavirin und pegyliertem Interferon alfa-2b in der Zulassungsstudie, deren weltweiter Principal Investigator ich war – deshalb kenne ich mich da aus –, eine flache Dosis von 800 mg/m² gewählt. Weil das die prospektive Studie war, hat man das in Amerika zugelassen. In Europa war man etwas schlauer. Man hat gewusst, dass 800 mg/m² für alle über 85 kg zu wenig ist und dass diese Patienten häufiger Rückfälle erlitten haben, und hat dann in Europa retrospektiv die gewichtsadaptierte Dosierung eingeführt, die sich dann im Nachhinein erwiesen hat. In Amerika hat man also bewusst, weil die retrospektive Analyse nicht akzeptiert wurde, Patienten – wohl wissend dass die Dosis nicht stimmte – jahrelang unterdosiert behandelt. Deshalb begrüße ich es, dass man jetzt sowohl in den USA als auch in Europa die unnötig lange Therapie vermeidet.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser, das war jetzt nicht die Antwort, die Sie bekommen wollten, oder?

Herr Dr. Kaiser:

Na ja, es charakterisiert zwei Probleme. Das eine Problem ist – das sehe auch ich –: Die Studien sind so geplant worden, wie sie geplant worden sind, und eine Zulassung ist entsprechend ausgesprochen worden. Diese Zulassung, so wie sie ausgesprochen worden ist, ist ja auch von der Zulassungsbehörde begründet. Das wird auch durch die Bewertung, die wir durchführen, gar nicht infrage gestellt. In der Bewertung, die wir jetzt durchführen, wird die Frage gestellt: Gibt es einen Zusatznutzen, und zwar unter Abwägung von Nutzen- und Schadensaspekten? Die Studie, die herangezogen wird, zeigt einen deutlichen Unterschied zuungunsten von Telaprevir nicht bei irrelevanten Dingen, sondern bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Für eine Abwägung von Nutzen und Schaden muss man jetzt wissen, wie viel Nutzen man hat. Da mag man eine Abschätzung auf Basis SVR vornehmen, eben auch im Hinblick auf die skizzierten Bereiche – sie sind angesprochen worden – mit 60 bis 70 Prozent vs. 20 Prozent. Aber in welchem Bereich liegen die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse? Liegen sie in dem gleichen Bereich? Liegen sie in einem geringeren Bereich? Entsteht dadurch ein Aufwiegen des Nutzens, den man hinsichtlich SVR sieht? Entsteht dadurch kein Aufwiegen? Entsteht dadurch sogar ein geringerer Nutzen? Genau diese Fragen müssen wir uns in der Zusatznutzenbewertung stellen. Die Anforderung des Gesetzgebers ist, das Ausmaß des Zusatznutzens konkret darzustellen. Dieses Dilemma haben wir an dieser Stelle.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Ich gebe gleich an meinen Kollegen weiter. Ganz kurz, damit wir uns nicht missverstehen: Ich habe einmal argumentiert, inwiefern die Verkürzung der Therapie und die Nichtakzeptanz der Zulassungskriterien relevant sind, inwiefern die REALIZE-Studie für den Benefit der Relapse-Patienten herangezogen werden kann. Wenn ich gefragt werde, wer überhaupt mit den neuen teuren Medikamenten behandelt werden soll, dann sage ich, dass die Relapse-Patienten die Hauptindikation darstellen. Denn diese Patienten haben schlechte Ergebnisse, wenn wir sie wieder mit der bisherigen Therapie behandeln, sie haben aber 80 bis 90 Prozent Heilungsraten, wenn wir sie mit Triple-Therapie behandeln. Wenn ich dies auch noch in der Hälfte der Zeit erreichen kann, ist das für mich ein entscheidender Fortschritt. Ihre andere Frage betrifft die Relevanz der SVR?

Herr Dr. Kaiser:

Die Nebenwirkungen.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Die Nebenwirkungen sind signifikant. Deshalb ist es gut, wenn man nur ein halbes Jahr statt ein Jahr behandelt.

Herr Dr. Kaiser:

In der Studie bei den therapie-naiven Patienten sehen Sie so einen Unterschied aber nicht. Es ist erst einmal eine Behauptung, dass die Therapieverkürzung grundsätzlich zu einer relevanten Reduktion von unerwünschten Ereignissen, insbesondere von schwerwiegenden, führt. Eine entsprechende Datengrundlage ist an der Stelle nicht gegeben, insbesondere auch nicht für eine quantitative Abschätzung, die bei der Gegenüberstellung notwendig ist. Sie verursachen in der Studie bei jedem achten Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Das heißt nicht, dass das, was Sie gerade gesagt haben, nämlich dass es Sinn macht, das Medikament bei diesen Patienten einzusetzen, nicht stimmt. Das will ich damit nicht infrage stellen. Aber das muss man bei einer Therapieentscheidung abwägen, und insbesondere auch hier bei der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Ausmaß des Zusatznutzes muss man abwägen, wie viel Nutzen und wie viel Schaden es gibt. Damit wird man sich bei dieser Studie schwertun, weil die Zulassung anders ausgesprochen worden ist, als die Studie durchgeführt wurde.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Das war ein Problem; das sehe ich ein. Aber das ist ja nicht das Versagen der Firma.

Herr Dr. Kaiser:

Nein.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Ich möchte eines noch kurz sagen. Bei Boceprevir gibt es eine Analyse, dass die Response-guided Therapie die Nebenwirkungsrate reduziert.

Herr Dr. Mauss (bng):

Vielleicht kann ich aus meiner Sicht noch etwas dazu sagen. Mit 48 Wochen hat man das Maximum an Therapie bei der Response-guided Therapie, und damit, denke ich, therapeutisch gesehen den größtmöglichen Schaden, den Sie anrichten können, weil die Patienten die längste Exposition haben. Damit wäre das eine Berechnungsgrundlage. Wenn Sie die Daten über die 24 Wochen aus der PROVE-3-Studie nicht akzeptieren, die ja auch ein Surrogat für eine Response-guided Therapie, deren Studie es derzeit nicht gibt, darstellen könnten, könnten Sie ja sagen: Wir bewerten das jetzt so, als wäre es 48 Wochen fix, was den Schaden der Therapie angeht, und überprüfen den Nutzen. Die Motivation, die Response-guided Therapie zuzulassen, war, den potenziellen Schaden der nicht nebenwirkungsfreien Thera-

pie mit Telaprevir zu minimieren. Das wäre ein Ansatz. Das, was uns beiden arg wehtut, ist, dass die Patienten, die besser ansprechen als die Analyse-Patienten, aus der Analyse genommen werden und im Prinzip gar nicht bewertet werden. Das ist klinisch nicht nachzuvollziehen. Das ist das Problem. Das sind die Patienten, die wir derzeit zur Therapie motivieren, weil wir wissen, dass sie besonders gut abschneiden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser noch einmal.

Herr Dr. Kaiser:

Weil sie von wehtun gesprochen haben. Auch wir haben das – ich nenne jetzt kein körperliches Symptom – als relevantes Problem unserer Bewertung gesehen. Es ist völlig klar, dass wir hier eine große Patientengruppe haben, die den Zulassungskriterien entspricht, aber für es keine Studie gibt. Es ist nicht so, dass wir das ignoriert haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer will noch einmal? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich würde gerne, Professor Manns, weil ich mit einer anderen Studie ein Problem habe, noch etwas fragen. Sie haben ja dargestellt, wie wichtig die Ribavirin-Dosis für die Effektivität der Therapie ist, also nicht nur der Triple-Therapie, sondern auch der dualen Therapie. In der Kumada-Studie, der japanischen Studie, gab es ja bezüglich Ribavirin eine Unterdosierung. Die Effekte bezüglich der Wirksamkeit sind schlechter, und bei den Nebenwirkungen sind sie besser. Ich habe ein ganz großes Problem damit, dass diese Studie eingeschlossen wurde.

Außerdem habe ich noch die Frage an Professor Manns: Sind japanische Patienten eigentlich mit deutschen gleichzusetzen?

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Das ist eine sehr gute Frage. Ich war auch selbst schon Gutachter bei der japanischen Zulassungsbehörde. Die Japaner sind leichter, haben meistens den Hepatitis-C-Genotyp 1b, und Japaner haben einen IL28B-Polymorphismus. Das heißt, Japaner antworten besser auf interferonbasierte Therapie, haben auch früher auf die Immuntherapie mit Interferon besser geantwortet als Europäer und Nordamerikaner. Sie sind also leichter zu behandeln.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Fleischmann jetzt zu den Ausführungen von Herrn Kaiser bzw. zu beidem.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Dazu vielleicht noch abschließend: Ich glaube, die wesentlichen Argumente sind hier genannt worden.

Auf der einen Seite hat man mit den 48 Wochen sozusagen das Maximum des Schadens, hat also möglicherweise eine Überschätzung; dies kann aber durchaus eine relevante Grundlage für einen Einschluss der Studie sein. Auf der anderen Seite haben wir, glaube ich, gezeigt, dass die SVR-Rate im Zusammenspiel mit PROVE-3 und REALIZE eine Möglichkeit ist, den Effektschätzer durchaus unverzerrt zu messen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Zu dem Nebenwirkungsargument von Herrn Kaiser wollen Sie nichts mehr sagen? – Frau Decker-Burgard.

Frau Dr. Decker-Burgard (Janssen-Cilag):

Allgemein zu den Nebenwirkungen möchten wir sagen, dass wir die möglichen Nebenwirkungen einer Triple-Therapie mit Telaprevir sehr ernst nehmen. Mittels einen Risk-Management-Plans und Fortbildungs- und Informationsmaterialien, die durch die Zulassungsbehörden freigegeben wurden, unterstützen wir die sichere Anwendung von Telaprevir durch Ärzte und Patienten. Wir generieren gleichzeitig Real-Life-Daten, die es uns ermöglichen, die Sicherheit und Verträglichkeit von Telaprevir zu monitorieren. Gleichzeitig möchten wir darauf hinweisen, dass die europäischen Zulassungsbehörden festgestellt haben, dass Telaprevir in Kombination mit der Standardtherapie einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Erkrankung darstellt und ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis für die jeweils indizierten Patientenpopulationen vorliegt. Die Nebenwirkungen von Telaprevir wurden von den Behörden generell als handhabbar eingeschätzt.

Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen: Zu den Relapse-Populationen, auf die Sie sich jetzt beziehen, möchte wir sagen, dass es sich generell bei den festgestellten Ereignissen um unterschiedliche SAE, also Serious Adverse Events, mit unterschiedlicher Prognose handelt: von Myokardinfarkt bis Appendizitis und Bronchitis, teilweise lebensbedrohlich, in vielen Fällen aber reversibel. Meist handelt es sich um Einzelereignisse. Ein gewisser Schwerpunkt ist beispielsweise bei den Anämie-Ereignisse in diese Kategorie zu sehen. Insofern ist eine klare Aussage anhand der Sammelkategorie „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nur bedingt möglich. Für einzelne Ereignisse sind die Fallzahlen zu niedrig. Generell ist anzumerken, dass auch diese Daten zu den Ereignissen den Zulassungsbehörden vorlagen und diese ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis in der Relapse-Population gesehen haben. Eine weiterführende Monitorierung durch Janssen-Cilag und die dafür zuständigen Behörden findet, wie eben schon gesagt, statt. Es haben sich seit der Zulassung keine Anhaltspunkte für eine Veränderung des Nutzen/Risiko-Profiles erge-

ben. Insbesondere in der Population der Relapser ist der Nutzen von Telaprevir sehr deutlich ausgeprägt. Die SVR-Raten steigen von circa 20 Prozent mit der bisherigen dualen Therapie auf über 80 Prozent mit Telaprevir-basierter Therapie an.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Fragen an die Sachverständigen? Wir müssen erst einmal Gelegenheit geben, zu Ausmaß und Zweckmäßigkeit und Wahrscheinlichkeit vorzutragen. Dann können wir Fragen dazu stellen. – Sie möchten noch etwas zu Punkt 2 sagen? – Gerne.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Ich möchte nur kurz zu dem Punkt „japanische Zulassungsstudie“ Stellung nehmen. Die Ribavirin-Dosierung war natürlich in beiden Armen niedriger. Das hat auch das IQWiG angemerkt und darauf hingewiesen, dass sich das in beiden Armen mehr oder weniger ausgleicht. Wir haben diese Studie eingeschlossen – diese Studie haben nicht wir durchgeführt, sondern ein anderes pharmazeutisches Unternehmen –, weil wir meinen, dass das relevante Evidenz ist, die wir nicht vorenthalten wollen. Wir sind auch der Meinung, dass sie dazu beitragen sollte, die Nutzenbewertung zu unterstützen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Darüber, wie Sie sich Ihre Patente weltweit teilen und inwieweit das die eine oder andere Firma ist, brauchen wir hier, glaube ich, nicht zu diskutieren. Unabhängig davon: Es geht ja um die Frage, ob eine 25-prozentige Unterdosierung von Ribavirin vorlag. Ich gehe noch einmal zurück auf das, was Professor Manns gesagt hat: ein anderer Genotyp, eine andere Verstoffwechslung von Interferon, ein völlig anderes Risiko von HCC in der Gesamtpopulation und eine andere Übertragungsrate der Hepatitis C als in Deutschland. Ist es überhaupt zulässig, diese Studie in diese Bewertung einzubeziehen? Aus meiner Sicht nicht. Das sage ich Ihnen ganz klar.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Ich gebe Ihnen auf jeden Fall in dem Punkt recht, der die externe Validität betrifft. Aber für die interne Validität ist wichtig, dass diese Studie vorliegt und entsprechend berücksichtigt wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie haben sie also eingebracht, weil Sie verpflichtet sind, alle Studien einzubringen, und es ist eine Frage der Bewertung?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Ja, genau.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Vielen Dank. – Dann rufe ich jetzt Punkt 3 auf:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- insbes. Bewertung des SVR, Unerwünschte Ereignisse, insbesondere Anämie,
- Betrachtung des Zusatznutzens in den vom IQWiG definierten Patientengruppen

Damit sind wir bei der Frage: Was ist SVR? Das wird uns heute noch einmal beschäftigen. Ich gebe Herrn Stark das Wort.

Herr Dr. Stark (Janssen-Cilag):

Vielen Dank. – Erlauben Sie mir, erst ein paar generelle Anmerkungen zum Thema SVR als patientenrelevanter Endpunkt, auch im Gesamtzusammenhang mit dem Entwicklungsprogramm von Telaprevir, zu machen. Die Zulassung von Telaprevir sowohl durch die FDA als auch durch die EMA basiert auf einem Entwicklungsprogramm, das in einem kontinuierlichem Dialog mit Zulassungsbehörden, medizinischen Fachkreisen weltweit und regionalen und globalen Patientenorganisationen, einschließlich ELPA, EATG, NATAP und TAG, entwickelt und durchgeführt wurde. Patientenorganisationen wurden regelmäßig über das Entwicklungsprogramm und die Zulassungsstudien informiert bzw. konsultiert.

Im Oktober 2006 nahmen wir erstmals an einem FDA Advisory Committee Meeting teil, in dem bereits zu diesem frühen Zeitpunkt SVR als primärer Endpunkt zur Beurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses von direkt wirkenden antiviralen Substanzen zur Behandlung der HEP C bestätigt wurde. SVR als primärer Effektivitätsendpunkt wurde dann 2008 durch die EMA bestätigt. Hintergrund ist, dass eine virale Eradikation, also eine Heilung einer chronischen Hepatitis-C-Infektion, das Therapieziel bleibt. Es bleibt festzuhalten, dass der primäre Effektivitätsendpunkt SVR auf einem breiten Konsens zwischen den Fachgesellschaften, Zulassungsbehörden und Patientenorganisationen beruht. Dies war und ist ein wichtiger Schritt, der erst eine zügige Entwicklung dieser neuen antiviralen Substanzen ermöglichte und Grundlage für alle zukünftigen Entwicklungsprogramme ist.

Insofern hat die Entscheidung bezüglich SVR Relevanz, die über die Beurteilung dieses Dossiers sicherlich weit hinausgeht. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke schön.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Ergänzend vielleicht noch unsere spezifische Position zu SVR, die wir in diesem Verfahren auch schriftlich in unserem Statement dargelegt haben. Das sind im Wesentlichen drei Punkte.

Erstens sind wir der Meinung, dass der Endpunkt SVR schon per se patientenrelevant ist. Man könnte ihn als Morbiditätsfaktor sehen, aber es gibt auch Verknüpfungen zur Lebensqualität. Das IQWiG selber hat den dramatischen Effekt auf die Verminderung von HCC festgestellt. Wir haben in unserem schriftlichen Statement noch einmal neueste Evidenz nachgeliefert, die sowohl die Wirkung auf HCC als auch auf die Gesamtmortalitätsrate zeigt. Hingewiesen sei hier insbesondere auf die Arbeiten von Cecil und Lavelle, von van der Meer et al. – beide wurden auf dem AASLD Kongress präsentiert – und auf die im Januar 2012 veröffentlichte Studie von Maruoka, die noch einmal klar den Effekt auf HCC und Mortalität zeigt.

Daher sind wir der Meinung, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis von SVR möglich ist, insbesondere deshalb, weil SVR ein patientenrelevanter Endpunkt ist, aber auch schon aus rein formalen Gründen, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie vornehmlich auf dem Parameter SVR beruht und ein Vergleich daher durchaus möglich ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das ist ja alles klar. Das ist einer der Kernpunkte der Entscheidung: Ist es ein patientenrelevanter Endpunkt oder ist es nur ein Surrogatparameter, weil Krankheitsbilder dahinter stehen, deren Eintritt wahrscheinlich oder unwahrscheinlich ist, jedenfalls nicht ganz ausgeschlossen ist. Von daher werden wir uns mit dieser Frage sehr intensiv beschäftigen müssen. Wir müssen jetzt nicht ausgiebig über den Vortrag diskutieren; denn das alles ist schon bei Boceprevir vorgetragen worden und stellt in der Tat für uns einen der Kernpunkte dar.

Der Bundausschuss wird für beide Produkte gleichartig entscheiden müssen: Ist SVR ein patientenrelevanter Endpunkt oder ein Surrogatparameter, der zwar sehr wichtig ist, aber der nicht die Heilung garantiert, sondern nur – ich bin Jurist; ich kann das nicht so gut formulieren wie Sie –, dass man unter eine Schwelle kommt. Das Infektionsrisiko ist dann zwar bis zu dieser Schwelle sozusagen geheilt, aber niemand weiß, wie viel Restrisiko verbleibt, weil es nur eine untere Grenze gibt, die erreicht werden muss, um von Heilung reden zu können. Die Komplikationen treten halt sehr viel später auf. Die Frage ist: Wie wirkt sich diese Heilung auf den Eintritt der späteren Komplikationen aus? Wenn ich das richtig wiedergebe, stellen diejenigen, die sagen, dass das ein Surrogatparameter ist, auf diese späteren Komplikationen ab und betonen, dass es im Wesentli-

chen um die Morbidität, darum, Zirrhose zu bekommen, geht, dass das der Endpunkt ist, während Sie sagen – das wird, glaube ich, durch die Ärzte gestützt –: Wenn ich dieses Infektionsrisiko beseitige und nur das Restrisiko verbleibt, dann ist das sozusagen Heilung und ich kann davon ausgehen, dass dieses Risiko nicht mehr auftreten wird.

Ich gebe jetzt laienhaft wieder, was von uns zu entscheiden ist. Die Frage, wie wir das entscheiden, werden wir natürlich intensiv zu erörtern haben. Davon wird vielleicht abhängen, ob wir quantifizieren können oder nicht bzw. welche Risiken und Unsicherheiten verbleiben und uns vielleicht an einer vollen Ausmaßbewertung hindern. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Sie haben ja eben den Konsens mit den Zulassungsbehörden beschrieben. In der Öffentlichkeit und teilweise in Stellungnahmen wird dargestellt, dass das IQWiG den SVR nicht anerkennt. Das ist nicht so. Wir beschreiben vielmehr auf Basis der vorhandenen Daten einen Zusatznutzen. Wir denken, dass man diesen Zusatznutzen aus den genannten Gründen gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht quantifizieren kann. Uns ist auch klar, dass man – das haben wir nie gefordert, auch wenn das ebenfalls behauptet wurde – über zehn Jahre laufende randomisierte Studien nicht durchführen kann; das ist nicht der Punkt. Wir fragen uns: Mit welcher Sicherheit kann man jetzt etwas zu den Folgekomplikationen sagen? So ist das in der Bewertung beschrieben.

Herr Fleischmann, Sie stellen einerseits auf die Folgekomplikation ab; das ist meines Erachtens eine ganz typische Surrogatdiskussion, die wir auch in Bezug auf HCC beschrieben haben. Aus unserer Sicht geben die vorgelegten Informationen für andere Parameter einen solchen unzweifelhaften Zusammenhang auf Basis von Beobachtungsstudien nicht her. Ob die neuen Daten das zeigen, muss man sich dann halt in der Auswertung anschauen. Sie haben auch erwähnt, dass SVR eigentlich ein direkter Morbiditätsparameter ist. Jetzt einmal unabhängig von den Folgekomplikationen, also Leberkomplikationen und Mortalität: Wie würden Sie gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung diesen, wie Sie es genannt haben, direkten Morbiditätsparameter in der Kategorisierung „Ausmaß des Zusatznutzens“ einordnen und aus welchem Grund? Da spielen ja zwei Aspekte eine Rolle: Quantität des Effekts und Qualität des Endpunkts. Wo würden Sie das einordnen?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Es ist richtig: Wir argumentieren, dass SVR vor dem Hintergrund, dass das Virus einen direkt leberschädigenden Effekt hat, ein Morbiditätsfaktor ist. Wir würden dann die Quantifizierung derart gestalten,

dass wir insbesondere die Freiheit von diesem Virus und damit von diesem leberschädigendem Element – das gründet ja auf einigen Formulierungen, die in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bzw. in der Verfahrensordnung des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens enthalten sind – damit direkt in Verbindung setzen. Insbesondere die langfristige Freiheit von schädigenden Elementen, von schwerwiegenden Symptomen würden wir heranziehen. Damit käme man, insbesondere dann, wenn man diese deutliche Steigerung der Möglichkeit, SVR zu erreichen bzw. SVR-Raten zu produzieren, berücksichtigt, automatisch in Richtung eines erheblichen Zusatznutzens.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich finde die Argumentation, die Sie aufmachen, logisch. Ob ich sie teile, ist eine ganz andere Frage. Jetzt haben Sie aber wieder eine Verknüpfung mit den Folgekomplikationen vorgenommen. Sie beschreiben, dass Sie gemäß der Formulierung in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung aufgrund der Freiheit von Symptomen und Folgekomplikationen zu einem erheblichen Zusatznutzen kommen würden. Aber da ist ja der SVR nicht direkt ein Punkt als solcher. Vielmehr sagen Sie: Weil SVR erreicht wird, verringert sich quasi das Risiko auf Null – das würden Sie möglicherweise je nach Patientengruppe anders sehen –, eine leberbezogene Folgekomplikation zu erreichen. So haben Sie das gerade formuliert bzw. so habe ich es verstanden. Das können unterschiedliche Dinge sein.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Da muss ich mich noch einmal genauer ausdrücken. Es handelt sich einmal natürlich um die Folgekomplikation, die immer da ist. Aber diese wollten Sie, wie Sie gesagt haben, ja abtrennen. Nichtsdestotrotz ist der Faktor per se, dass eine Leberschädigung ausgelöst wird, aus unserer Sicht ein Morbiditätscharakteristikum, verknüpft noch einmal aus anderer Sicht – auch das hatten wir dargelegt – mit bestimmten Lebensqualitätsaspekten, die zum Faktor „Morbidität“ hinzukommen und genutzt werden können.

Aber klar: Eine Abtrennung von der Folgekomplikation vorzunehmen ist fast unmöglich, aber rein logisch kann man es in dem Sinne tun, dass man sagt: Okay, die Anwesenheit des Virus schädigt die Leber und löst damit diesen schleichenden Verlauf aus, der sich nicht zwingend immer automatisch in Symptomen äußert – ich glaube, das ist in der Diskussion zu Boceprevir klargeworden –, der aber nichtsdestotrotz da ist und eine Schädigung auslöst.

Herr Dr. Kaiser:

Ich glaube, das ist genau der Punkt, der ein bisschen Verwirrung in die Diskussion bringt. Sie haben gerade gesagt, Sie wollen die leberschädigende Wirkung feststellen. Sie stellen natürlich mit der Messung, ob ein Virus vorhanden ist oder nicht, keine leberschädigende Wirkung fest, sondern Sie stellen ein Risiko fest, ob eine leberschädigende Wirkung eintritt. Das sind zwei unterschiedliche Dinge. Ich glaube aber, das trägt viel zu der unterschiedlichen Wahrnehmung von „direkt patientenrelevant“ oder „Surrogat für die Abbildung von Folgekomplikationen“ bei. Dieses Grundproblem sehe ich.

Herr Dr. Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Manns.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Ich möchte nicht wiederholen, was Sie beim letzten Mal bei Boceprevir diskutiert haben; da war ich ja nicht dabei, sondern wurde von Herrn Comberg vertreten. Ich würde meine Sicht folgendermaßen zusammenfassen: Wir erleben gerade, dass zum ersten Mal die Heilung einer chronischen Virusinfektion möglich wird. Das Virus selbst ist das ätiologische Agens, das die Erkrankung auslöst. Die andere Frage ist, ob jeder, der mit dem Virus infiziert ist, auch krank wird. Man muss wirklich unterscheiden, ob eine Infektion mit dem Virus vorliegt, ob die Leber das Virus einfach produziert nach dem Motto „Da ist Krieg, und keiner geht hin“, oder ob das Immunsystem sich an der virusinfizierten Stelle stößt. Deshalb behandeln wir ja auch keine Patienten mit normalen Transaminasen; zumindest ich mache das nicht.

Wir wollen die Patienten nur behandeln, wenn die Virusinfektion eine Erkrankung auslöst; da unterscheiden wir Hepatologen uns von Infektiologen. Wenn aber eine Erkrankung ausgelöst wird, dann ist die Entfernung des die Erkrankung auslösenden Agens das Ziel der Behandlung. Die Frage ist nun, wie wir das erreichen. Da hat sich eingebürgert, dass man, wenn im Blut sechs Monate nach Ende der Therapie kein Virus mehr nachweisbar ist, von Heilung spricht. Es gibt einmal die Arbeit von Swain in *Gastroenterology* aus dem Jahr 2010, die für Interferon alfa-2a gezeigt hat, dass circa 97 Prozent nach fünf Jahren kein Virus mehr haben. Es gibt eine Arbeit im Druck mit mir als Erstautor, in der alle Interferon-alfa-2b-Daten ausgewertet werden. Da kommen wir zu demselben Ergebnis.

Also: Ein halbes Jahr nach Ende der Therapie ist genauso gut, als wenn wir fünf Jahre warten. Jetzt geht die FDA sogar noch weiter voran: Bei allen neuen Medikamenten wird SVR-12, also Sustained Virologic Response 12 Wochen nach Ende der Therapie, zugrunde gelegt. Es handelt sich also um Heilung.

Die andere Frage ist: Hat es einen Einfluss auf eine Erkrankung, die schon da ist – wir behandeln ja nur Patienten, die eine Erkrankung haben –, wenn wir das Virus eliminieren? Oder hat das Virus nur einen Prozess angestoßen, der auch weiterläuft, wenn das Virus nicht mehr da ist? Hier gibt es jetzt erste Daten. Das Problem ist, dass wir das Virus – es wurde ja 1989 entdeckt – zu Anfang, also in den 90er-Jahren, über sechs Monate mit 3 Millionen Internationalen Einheiten dreimal pro Woche behandelt haben – heutzutage eine homöopathische Dosis. Niemand würde heute mehr diese Therapie zulassen, weil wir aufgrund der sensitiveren PCR-Technik wissen – inzwischen auch retrospektiv bewiesen –, dass die Patienten nicht virusfrei waren.

Es ist natürlich schwer, das prospektiv zu untersuchen. Es braucht normalerweise 20 bis 30 Jahre, bis sich eine Zirrhose oder ein Karzinom auf der Zirrhose entwickelt. Der Weg ist also 20 Jahre. Jeder Vierte entwickelt diesen Prozess. 3 bis 5 Prozent pro Jahr davon haben das Risiko, auf die Zirrhose ein Karzinom zu entwickeln. Wenn ein Karzinom da ist, wissen wir, dass die Prognose deutlich reduziert ist. Hier müssen wir auf die Daten warten.

Wir haben retrospektive Kohortenstudien. Ich kann die Studie von Veldt aus den *Annals of Internal Medicine* 2007 zitieren, die wir auch unserem Dossier beigelegt haben: in Rotterdam geführt, darüber hinaus in vier europäischen Zentren und in einem kanadischen Zentrum; eines der vier europäischen war unser Zentren, ein weiteres das Frankfurter Zentrum von Herrn Zeuzem. Da haben wir Patienten, die in den 90er-Jahren behandelt wurden und das Virus eliminiert haben, im Verhältnis zu solchen genommen, die das Virus nicht eliminiert haben. 2007 hatten wir praktisch die 10-Jahres-Daten. Diese haben gezeigt, dass Patienten, nur die Patienten, die eine fortgeschrittene Leberfibrose hatten – – und da sind die Leberversagen derer, bei denen das Virus eliminiert war, die SVR hatten, deutlich reduziert worden, aber natürlich nicht die Mortalität. Van der Meer – das ist eben zitiert worden – hat jetzt Daten vorgelegt: Wenn wir weiter warten, dann wird die Mortalität reduziert.

Ich glaube, dass die Elimination des Virus, die Heilung der Infektion bei Patienten, die aufgrund der Infektion eine Lebererkrankung entwickeln, ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Herr Dr. Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Mauss, wollen Sie sich dem anschließen?

Herr Dr. Mauss (bng):

In der Sache habe ich da wenig hinzuzufügen. Ich selber behandle auch HIV-Patienten. Das ist jetzt vielleicht ein bisschen polemisch: Diese Diskussion erinnert mich etwas an Herrn Duesberg, Südafrika, Mbeki und so, wo gesagt wird, das HIV-Virus sei

eigentlich gar nicht die Ursache von AIDS, weil da ja andere Regeln zum Zuge kommen. Ich denke, die Hepatitis C hat eine deutlich höhere Variabilität als HIV, was das klinische Ergebnis angeht. Das ist im Moment unser Problem. Es gibt Patienten, die werden damit alt und sterben nicht an Leberversagen. Es gibt auf der anderen Seite Patienten, die relativ zügig eine Leberzirrhose bekommen und daran sterben. Deshalb ist es, wie Herr Manns gesagt hat, nicht so einfach. Die Infektionsdauer muss beträchtlich sein, um eine eigentliche Mortalität in einer größeren Gruppe feststellen zu können.

Das Problem ist einfach – das ist von außen methodisch schwer nachzuvollziehen –, dass über eine Eradikation einer Viruserkrankung, die eine nennenswerte Population zu Leberzirrhose und letztendlich auch zum Tod bringt, in der Form diskutiert wird, dass gesagt wird, dass wir ja gar nicht wüssten, ob die Gesamtgruppe in so einem großen Maße davon profitiert, weil wir erst lange genug warten müssen, um zu sehen, was hinten herauskommt. Dass die ganzen Kohortenstudien, die derzeit existieren, ob das die amerikanische von der Veteran Affairs ist, methodische Probleme haben, ist klar. Das ist bei Kohortenstudien immer so. Darüber kann man lange diskutieren. Es gibt immer nicht komplette Datensätze; da gibt es immer eine Selektion, weil Veteranen nicht die Normalpublikation sind usw. Aber es sind zumindest Daten da, die klar signalisieren, dass eine Eradikation des Virus auch ein Überlebensvorteil ist. Es sind ja 60.000 Menschen in der Studie eingeschlossen gewesen.

Ich würde bitten, auch das zu respektieren. Es ist draußen nicht mehr vermittelbar, das ist auch Ärzten nicht vermittelbar. Wir haben auf der einen Seite eine nebenwirkungsreiche Therapie, wir sind aber auch in der Lage, bei Patienten mit einer Leberschädigung das entscheidende Agens zu beseitigen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Frau Grell.

Frau Dr. Grell:
Professor Manns, könnten Sie vielleicht etwas dazu sagen, wann mit Ergebnissen aus dieser LOTOS-Studie, dieser Longterm Outcome Studie für Deutschland, die von Roche unterstützt wird, zu rechnen ist? Oder bin ich bei Ihnen mit dieser Frage an der falschen Adresse?

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):
Ich glaube, das kann ich noch nicht abschließend beurteilen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Roche ist doch selbst hier vertreten.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):
Herr Alshuth, wollen Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Alshuth (Roche Pharma):
Ja. – Die LOTOS-Studie hat ihre Rekrutierung am 31.12. beendet. Da es eine Studie ist, die Patienten nachverfolgt, die mindestens drei Jahre zuvor in ärztlicher Behandlung erstmals dokumentiert worden sind bezüglich Therapie oder auch Nichttherapie, werden wir im Juni passend zum AASLD die Daten einreichen können. Da liegt dann die Endauswertung vor.

Wir haben eine Zwischenanalyse durchgeführt, die Professor Wedemeyer aus der Arbeitsgruppe von Professor Manns vorgestellt hat, und haben mit dieser schon zeigen können, dass im Bereich „leberbedingte Mortalität“ eine deutliche Verbesserung zu sehen ist.

Frau Dr. Grell:
Wären Sie so nett und würden Sie noch einmal etwas ausführlicher darstellen, was in den deutschen Registern dann erhoben wird?

Herr Dr. Alshuth (Roche Pharma):
In einer nichtinterventionellen Studie sind die Patienten zunächst einmal untersucht worden. Es wurde die Entscheidung getroffen, der Patient wird therapiert oder er wird nicht therapiert. Dabei spielen viele Faktoren eine Rolle: Ein Grund kann sein, dass der Arzt sagt: „Nein, der Patient benötigt im Moment die Therapie nicht“, weil, wie Herr Manns eben schon sagte, sozusagen keine Zeichen da sind, dass wirklich eine Leberschädigung eingetreten ist, es kann aber auch der Wunsch des Patienten sein, dass er zum jetzigen Zeitpunkt aus persönlichen Umständen keine Therapie will, weil die duale Therapie, die bis dato vorhanden ist, für den Patienten aufgrund vielfacher Nebenwirkungen doch belastend ist und beim Genotyp-1-Patienten über 48 Wochen geht. Bei den Patienten, die sich für keine Therapie entschieden haben, war die Beobachtung zu Ende. Bei anderen Patienten, die sich für eine Therapie entschieden haben, wurde der Therapieverlauf beobachtet. Diese haben dann mit den verschiedenen möglichen Resultaten, entweder einer SVR oder einer Non-Response, die dann wieder aufgegliedert in Null-Responder, partielle Responder oder Relapser, die Therapie beendet.

Drei Jahren nach Feststellung des dokumentierten Endresultats waren dann die Ärzte aufgefordert, die Patienten, sofern sie weiterhin in ihrer Betreuung waren, noch einmal entsprechend zu dokumentieren, um festzustellen, wie deren Status ist. Mit der Auswertung der LOTOS-Studie werden wir dann Daten über die verschiedenen Patientengruppen bis hin zur Patientengruppe haben, die keine duale Therapie bekommen hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Weitere Fragen zum Ausmaß des Zusatznutzens und zum Endpunkt SVR? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Herr Manns, Sie haben eben aus Ihrem klinischen Alltag, wie Sie es beschrieben haben, eine Abgrenzung von Patienten vorgenommen und dabei eigentlich auch eine Abgrenzung von Fachgruppen, was ich sehr gut nachvollziehen kann. Die einen behandeln Erkrankungen, die anderen behandeln einen Messwert – um es einmal auf den Punkt zu bringen. Also: Die einen setzen mit der Behandlung beim Virus an und die anderen bei der Krankheit. Sie haben gesagt: Wenn ein bestimmter Krankheitswert bereits vorliegt, beispielsweise erhöhte Transaminasen, ist das für Sie der Zeitpunkt, mit der Behandlung zu beginnen. Daran sehen Sie nämlich, dass es sich nicht einfach nur um eine Infektion, sondern um eine Infektion mit Krankheitswert handelt.

Jetzt kann es natürlich sein, wenn man Studien durchführt, in die beide Gruppen eingeschlossen wurden, sowohl solche, wo das Virus im Grunde genommen keinen Krankheitswert entwickelt, als auch solche, wo es einen Krankheitswert entwickeln wird oder schon entwickelt hat und man einen Effekt auf die Viruslast sieht, dass man tatsächlich eine Überschätzung bezüglich der Reduktion der Folgekomplikationen macht. Die eine Gruppe wird ja keine Folgekomplikationen entwickeln, weil das Virus nicht zu einem Krankheitswert führt.

In diesem Zusammenhang meine Frage an die Firma Janssen: War es ein Einschlusskriterium der Studie – das muss man, wie ich glaube, insbesondere für die therapienaiven Patienten diskutieren –, dass es sich tatsächlich um einen Krankheitswert handelte, oder war Einschlusskriterium rein Infektion?

Herr Dr. Stark (Janssen-Cilag):

Es gab Einschlusskriterien. Es musste letztendlich auf jeden Fall auch die Indikation zu einer Behandlung vorliegen.

Herr Dr. Kaiser:

Was heißt das „Indikation für eine Behandlung“? Heißt das, dass das Virus nachgewiesen wurde?

Herr Dr. Stark (Janssen-Cilag):

Ja.

Herr Dr. Kaiser:

Aber das heißt nicht, dass zum Beispiel Transaminasen erhöht sein mussten.

Herr Dr. Stark (Janssen-Cilag):

Es gab verschiedene klinische Parameter, die erfüllt sein mussten, die also eine Krankheit und nicht nur

eine Virusinfektion – – Virusinfektion war natürlich das absolute Kriterium, das auch in bestätigter Art und Weise vorliegen musste. Aber dann wurden verschiedene Parameter, die auf eine Erkrankung hinweisen, mit abgefragt.

Herr Dr. Kaiser:

Abgefragt ist das eine. Das andere ist Einschluss. Können Sie Beispiele nennen für Parameter, die zwingend erforderlich waren, um Patienten in die Studie einzuschließen?

Herr Dr. Stark (Janssen-Cilag):

Es gab verschiedene Kriterien. Dazu gehörten auch Leberwerterhöhungen. Im Einzelnen müsste ich es nachschauen. Es mussten aber verschiedene Elemente vorliegen, um Patienten einzuschließen, damit eine Behandlungsindikation gegeben war.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Mauss hat sich noch zur Beantwortung dieser Frage gemeldet.

Herr Dr. Mauss (bng):

Das ist ein bisschen ungewöhnlich, dass man, da die Industrie offensichtlich im Detail nicht so gut informiert ist, in die Bresche springt bzw. weiterhilft.

Ich habe an der Studie teilgenommen. Die Patienten mussten 1,5fach erhöhte Leberwerte haben; es musste zu dem Zeitpunkt eine Leberbiopsie vorliegen, die auf eine chronische Hepatitis hinwies. Die Patienten mussten länger als sechs Monate dokumentiert Hepatitis-C-positiv gewesen sein. Das waren die Einschlusskriterien.

Das ist jetzt in neueren Studien teilweise anders, weil es Fibroscan gibt usw. Das waren aber ganz klassische Studien mit Entzündung, Fibrose und Infektionsdauer als Voraussetzungen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Jetzt hat Herr Wiegert sich gemeldet.

Herr Wiegert:

Herr Duesberg ist ja zum Glück nicht hier. Deshalb gibt es auch niemanden, der vergleichbare Thesen für die Hepatitis C aufstellt. Jedenfalls habe ich das bisher so nicht wahrgenommen.

Eine Frage an Sie, Herr Professor Manns: Nehmen wir einmal an, Sie haben zum einen einen therapienaiven Patienten ohne Anzeichen für eine Fibrose oder eine Zirrhose aus der Biopsie, aber mit erhöhten Leberwerten, für den Sie jetzt aus klinischer Sicht eine Therapie für indiziert halten, und zum anderen einen Patienten, bei dem in der Biopsie eine Leberzirrhose aufgezeigt wurde, der aber von der restlichen Einteilung unter Child A fällt, also auch noch für eine Therapie infrage käme. Wenn Sie jetzt von diesen Patienten dazu befragt werden,

was denn die Therapie für ihren weiteren Verlauf an Leberschädigung, an Krankheiten, an erhöhter Mortalität, Morbidität, hepatozellulärem Karzinom bedeutet, würden Sie dann beide gleich aufklären oder würden Sie beide unterschiedlich aufklären? Wenn Sie einen Unterschied machen: Wo würden Sie ihn machen?

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):
Zunächst einmal: Wir klären die Patienten alle ganz individuell auf.

Wenn ich einen Patienten mit einer Child-A-Zirrhose habe, muss ich ihm sagen, dass die Ansprechwahrscheinlichkeit geringer ist, als wenn er keine oder nur eine geringe Fibrose hat. Ich würde ihm aber sagen, wenn er ein 40-jähriger Mann ist, dass es wahrscheinlich ist, dass er in den nächsten 20 Jahren ein Problem bekommt. Alleine das Karzinom-Risiko beträgt 2 bis 5 Prozent pro Jahr. Wenn man das auf 20 Jahre hochrechnet, ist klar, dass er ein Problem bekommt. Ich würde sagen: Dieser Patient muss behandelt werden, er sollte wirklich behandelt werden.

Nur ganz wenige Patienten haben erhöhte Transaminasen, die knapp oberhalb der Norm liegen. Ich plädiere deshalb immer noch für die Biopsie. Wir haben im Moment das Dilemma, dass wir von der Biopsie wegrücken. Sie wird nicht mehr gefordert. Ich plädiere dafür, dass einmal eine Biopsie vorgenommen wird, weil jemand natürlich auch Läuse und Flöhe haben kann. Wir haben heute ja die Situation, dass 20 Millionen von unseren 80 Millionen Deutschen übergewichtig sind und eine Fettleber haben. Diese ganz andere Problematik kommt ja noch dazu. Wenn einer also erhöhte Transaminasen hat, würde ich gerne wissen, ob sie durch das C-Virus oder durch sein Übergewicht bedingt sind.

Im nächsten Schritt würde ich das weitere Vorgehen wirklich individuell beim Patienten erfragen. Wenn der Patient ein 35-jähriger Zahnarzt ist, würde ich ihm sehr zu einer Behandlung raten. Wenn es eine 70-jährige Dame ist, bei der durch die Biopsie eine F1-Fibrose festgestellt wird, würde ich sagen: Ihre Erkrankung hat eine Prognose, und Sie selbst haben eine Prognose. Ich glaube, dass Ihnen die nächsten 30 Jahre diese Leber keine Probleme macht und Sie einen anderen Arzt suchen müssen, der eine Todesdiagnose stellt. Ich werde es nicht sein. Ich glaube, man muss immer die Prognose der Erkrankung im Verhältnis zur individuellen Lebenserwartung der Patienten sehen. Das ist natürlich gerade bei Patienten mit geringen Veränderungen der Fall.

Es kommt aber selten vor, dass jemand 100, 150 Transaminasen hat, eine vier- bis fünffach erhöhte Norm, aber keine Fibrose hat. Dann stellt sich die Frage, ob vielleicht eine akute Infektion vorliegt.

Deshalb wird in den Studien immer gefordert, dass über sechs Monate das Virus konstant nachgewiesen wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Bergemann.

Herr Dr. Bergemann (Abbott):
Ich wollte noch einmal auf den SVR-Parameter eingehen. Ich denke, es ist eigentlich nicht so relevant, ob er nun als Heilungsparameter angesehen wird oder nur als Surrogatparameter. Denn auch, wenn es als Heilung deklariert würde, ist es ja von Interesse, zu sehen, wie groß tatsächlich bei diesem Patienten mit chronischer Erkrankung der Zusatznutzen ist. Herr Kaiser, Sie hatten das angesprochen; aber Sie hatten gesagt, es sei mit den heutigen methodischen Verfahren letztendlich nicht quantifizierbar.

Ich als Methodiker muss sagen – ich hatte das auch bei Boceprevir schon angeregt –: Es ist ja durchaus möglich, die Kohortenstudien zu verwenden. Herr Dr. Mauss hatte sie ja schon angesprochen: Es gibt Backus, Bruno, Morgan, Singal usw. in unterschiedlichen Bereichen. Wenn Sie unterschiedlichste Annahmen dazunehmen – Sie können auch Sensitivitätsanalysen dazu sagen –, dann bekommen Sie zumindest eine Vorstellung davon, in welchem Bereich der zusätzliche Nutzen liegen könnte, was die allgemeine oder leberspezifische Mortalität angeht. Ich denke, es wäre ein großer Fortschritt, wenn das berücksichtigt würde und nicht einfach gesagt wird: Der Zusatznutzen, der möglicherweise besteht, kann nicht quantifiziert werden. – Er kann durchaus quantifiziert werden. Man hat eine große Spannbreite, was den Vertrauensbereich angeht, aber es ist sehr viel besser, mit großen Vertrauensbereichen zu arbeiten, als einfach nur zu sagen: Es ist nicht quantifizierbar.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Vielen Dank, Herr Bergemann. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:
Entschuldigung, Herr Mauss, dass ich noch einmal nachfrage, aber ich habe es so schnell nicht gefunden. Im Protokoll unter 9.1.3, zweiter Spiegelstrich, steht drin, dass die Lebertransaminasen für die Teilnahme an der Studie nicht erhöht sein mussten.

Herr Dr. Mauss (bng):
Welche Studie?

Frau Dr. Grell:
Ich denke, wir reden hier über Telaprevir.

Herr Dr. Mauss (bng):
Es gibt ja mehrere Studien.

Frau Dr. Grell:
Sherman

Herr Dr. Mauss (bng):
Ich kann zumindest, was REALIZE – –

Frau Dr. Grell:
Ich rede über die Publikation von Sherman und das Protokoll, wie es im *New England Journal* steht. Deshalb würde ich diesbezüglich noch einmal die Frage an Herrn Fleischmann richten und möchte eine klare Antwort.

(Zuruf: Sherman ist ILLUMINATE!)

– Ich hatte Sie so verstanden, dass alle Studien das hatten.

Herr Dr. Mauss (bng):
Ich habe nur zu den Studien Stellung genommen, die hier zur Diskussion stehen. ILLUMINATE ist gar nicht im Dossier drin.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:
Wir brauchen aber auch nicht über ILLUMINATE zu reden, sondern können über Studien reden, die im Dossier sind. Selbstverständlich, Herr Mauss, ist es völlig normal, dass man den pharmazeutischen Unternehmer nach seinen Studien und den Einschlusskriterien fragt, weil Sie das eben so infrage gestellt haben.

Sie haben genau über die Studie gesprochen, die ich aus der Betrachtung ausgeschlossen habe. Ich wollte jetzt gerade nicht über die Vorbehandelten sprechen, sondern ich wollte über die Therapienaiven sprechen. Wir sehen auf Basis der Information im Dossier solche Anforderungen nicht gestellt. Sie haben ja im Dossier entsprechend den Dossieranforderungen im Anhang die Ein- und Ausschlusskriterien gelistet. In den Einschlusskriterien sind keinerlei Anforderungen angegeben, dass bestimmte Krankheitsparameter erfüllt sein müssten.

Ich kann nachvollziehen, dass man das bei den Vorbehandelten hat, aber bei den therapienaiven Patienten sehe ich das in der Studie nicht. Da gibt es natürlich gegebenenfalls doch eine Interpretationsnotwendigkeit – ob das ein Problem ist, ist eine andere Frage – aufgrund der Information, die Herr Manns gegeben hat.

Frau Dr. Decker-Burgard (Janssen-Cilag):
Alle Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, mussten eine chronische Hepatitis-C-Erkrankung haben, die mindestens sechs Monate vor Einschluss in die Studie diagnostiziert wurde. Es

wurde bei allen Patienten zum Beispiel auch eine Leberbiopsie durchgeführt.

Herr Dr. Kaiser:
Noch einmal nachgefragt: Chronische Leberinfektion heißt, seit sechs Monaten Virus nachweisbar? Und hat das Ergebnis der Biopsie Einfluss auf den Einschluss gehabt? Welcher Grad musste vorhanden sein, damit man mit eingeschlossen wird?

Frau Dr. Decker-Burgard (Janssen-Cilag):
Das hatte keinen Einfluss auf den Einschluss.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Weitere Fragen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens? „Bewertung des SVR“ ist, glaube ich, hinreichend dargestellt.

Wollten Sie zu „Unerwünschte Ereignisse, insbesondere Anämie“, also Nebenwirkungshöhe, noch einmal etwas sagen oder gibt es dazu Fragen? Es ist ja alles vorgetragen. Gibt es dazu Fragen unsererseits? Sie haben auch keine Ergänzung?

„Betrachtung des Zusatznutzens in den vom IQWiG definierten Patientengruppen“ haben wir, glaube ich, abgehandelt.

Wir kommen dann zu Punkt 4:

Anzahl der Patient bzw. Patientengruppen

Herr Prof. Manns.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):
Ich würde gerne noch etwas zu den definierten Patientengruppen sagen, und zwar insbesondere auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Herr Zeuzem hat mich im Telefonat darauf hingewiesen, dass ich darauf noch einmal abheben sollte.

Es sind Untergruppen gebildet worden, auch in retrospektiven Analysen, zum Beispiel hohe und niedrige Viruslast – die 800.000 –, dann Zirrhose bzw. keine Zirrhose. Dieses Bilden von Untergruppen ist nicht ganz unproblematisch. Da wird unterschieden, dass die Patienten in dem einen Fall – niedrige Viruslast, keine Zirrhose – keinen Zusatznutzen haben, dass Patienten mit Zirrhose – – dann auch in Relapser unterteilt.

Ich glaube, wir müssen zur Kenntnis nehmen – und das erschwert die Situation –, dass Biopsie nicht mehr Standard ist. Im Moment werden die Patienten immer seltener biopsiert. Wir haben die nichtinvasiven Verfahren des Fibroscan, die nicht von den Kassen anerkannt werden; es gibt keine EBM-Ziffer dafür; sie werden im Grunde nur bei Privatpatienten erstattet. Auch in Frankreich wird praktisch keine Biopsie mehr gemacht. Das heißt, wir werden die Biopsie im Routinealltag nicht mehr verfügbar haben.

16

Wenn jetzt einzelne Kohorten oder Gruppen in Subanalysen geringere Ansprechraten zeigen, werden wir deshalb die entsprechenden Patienten nicht plötzlich von einer Therapie ausschließen. In Amerika ist es zum Beispiel ein großes Problem, dass die Afroamerikaner, die Schwarzen, deutlich niedrigere Ansprechraten haben. Deshalb wird man sie ja nicht von der Therapie ausschließen.

Wir sehen die Subgruppenanalysen in diesem Fall für problematisch an, also Zirrhose bzw. Nicht-Zirrhose, hohe bzw. niedrige Viruslast. Da spielt auch die verwendete Technologie der Quantifizierung eine Rolle. Wir halten es für wichtig, dass die Ansprechraten in den ersten Wochen genau dokumentiert werden und dann früh genug die Therapie abgebrochen wird, wenn wir wissen – da gibt es ganz klare Stopp-Regeln –, dass der individuelle Patient nicht ansprechbar ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Vielen Dank. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Sie haben gerade Subgruppenbildung angesprochen und haben in dem Zusammenhang auch von nachträglich gebildeten Subgruppen gesprochen, insbesondere im Zusammenhang mit der Viruslast. Das ist hier ja nicht der Fall. Das ist ein Stratifizierungsfaktor in der Studie gewesen und eine vorab definierte Subgruppe. Das methodische Problem für Subgruppenanalysen, das Sie beschrieben haben, gilt hier so erst einmal nicht. Die Daten sind ja auch vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellt worden. Die Frage ist, welche Schlussfolgerungen man aus solchen Analysen zieht.

In dem Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde werden am Ende in der Gesamteinschätzung zur klinischen Wirksamkeit auch Subgruppenanalysen thematisiert. Dort heißt es, dass es konsistente Effekte für Telaprevir gibt, für Männer und Frauen, mit hohem und niedrigem BMI, auch für Patienten von Black Race, wie es hier heißt, also schwarze Patienten. Dann heißt es: Patienten mit hoher Ausgangsviruslast. Niedrige Ausgangsviruslast wird hier nicht erwähnt. Das heißt, auch die Zulassungsbehörde thematisiert diesen Punkt. Dass man im Zulassungsverfahren keine Schlussfolgerungen gezogen hat, sei erst einmal dahingestellt. Ich kann dem EPAR nicht entnehmen, was der Grund ist. Aber Sie thematisieren genau diesen Punkt, weil man selbstverständlich um eine vorab definierte Subgruppenanalyse nach einem klinisch relevanten Faktor, nach dem in der Studie auch noch stratifiziert wurde, nicht vorbeikommt. Die Frage ist einfach: Welche Konsequenzen trifft man in diesem Zusammenhang jetzt für die Nutzenbewertung?

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Ich kann Ihre Argumentation nachvollziehen. Ich bin jetzt schon relativ lange in dem Geschäft. Ich kann mich erinnern, als 1998 zum ersten Mal die Kombination von nichtpegyliertem Interferon und Ribavirin zugelassen wurde. Damals waren 200 Millionen copies/ml – die Einheiten waren da nicht PCR, sondern copies – die Grenze für Hoch- und Niedrigviruslast. Damals hatte sogar die europäische Konsensuskonferenz – ich war damals einer der Leiter dieser Konferenz in Paris – gesagt: Wer eine hohe Viruslast hat, wird ein Jahr behandelt, und wer eine niedrige Viruslast hat, wird ein halbes Jahr behandelt. Jedenfalls wurden die Seren aller Studienpatienten in die USA geschickt und dort in den NGL-Laboratories – es gab ein zentrales Labor beim NGL – mit einer bestimmten PCR-Methode getestet. Ein Problem war, dass dieser Test in Europa nie zugelassen und somit auch nie zur Analyse dieser Patienten eingesetzt wurde. Ich möchte also darauf hinweisen: Wenn wir gewisse Subgruppenanalysen aufgrund von quantifizierten Daten vornehmen, dann muss auch jeder diese Methodik zur Verfügung haben. Dass das damals nicht so war, war ein Riesenfehler.

Jetzt gibt es noch eine Problematik – der Teufel steckt ja immer im Detail; das ist richtig –, nämlich dass Patienten mit niedriger Viruslast leichter zu behandeln sind. Hier ist eine bestimmte Frage noch nicht geklärt worden, nämlich inwiefern bei dieser Patientengruppe die duale Therapie ausreicht und ob die Telaprevir-Zugabe bei diesen Patienten einen Vorteil bewirkt.

Hier sind wir in Europa in einer anderen Situation als in den USA. In Europa – das hatte ich vorher schon gesagt – haben wir ja bei der Zulassung von PEG/Riba und in den Folgejahren viel Verantwortungsbewusstsein gehandelt als die USA. In den USA hat man die Betroffenen über Jahre unterdosiert mit Ribavirin behandelt. Das haben wir nicht gemacht. Wir haben auch hier schon lange Zeit die Therapie nach der Response verkürzt. Das heißt, die Response-guided Therapie ist sozusagen eine deutsche Erfindung. Zusammen mit dem Zentrum unter Leitung von Herr Zeuzem haben wir diese Studien durchgeführt. Da hat man beschlossen und zugelassen, dass man die Therapie bei Patienten, die eine geringe Viruslast haben und nach vier Wochen negativ sind, von 48 auf 24 Wochen verkürzt. Das haben amerikanische Ärzte nicht gemacht; denn wenn es nur einen Rückfallpatienten gibt, könnte es Regressverhandlungen geben. Dies muss prospektiv untersucht werden. Ich glaube, ich würde aufgrund der jetzigen Datenlage nicht so weit gehen, diese Patienten von der Triple-Therapie auszuschließen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Um diese Patientengruppe mit der niedrigen Ausgangsviruslast geht es ja. Der Zusatznutzen für die Patienten mit hoher Ausgangsviruslast wird in dem Bericht des IQWiG ja nicht infrage gestellt, sondern aufgrund des Subgruppeneffekts der Zusatznutzen für die mit niedriger Ausgangsviruslast. Man sieht, dass unter der dualen Therapie bereits bei 70 bis 80 Prozent der Patienten ein SVR erreicht wird. Dann muss man sich natürlich fragen, ob man durch die zusätzliche Triple-Therapie tatsächlich einen zusätzlichen Erfolg erreichen kann. Man hat in dem Bereich schon fast einen Ceiling Effect. Der Nutzenbericht besagt an der Stelle nur, dass man bei dieser Patientengruppe, die bereits durch die duale Therapie eine hohe Erfolgswahrscheinlichkeit bezüglich SVR hat, mit der Triple-Therapie wahrscheinlich – zumindest zeigen das bisher die Daten – keinen zusätzlichen Nutzen hat.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Manns noch einmal.

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Das ist richtig. Aber auf diesem Feld müssen wir alle zusammenarbeiten. Dies muss man wirklich prospektiv sehen. Die Therapie wird durch die Triple-Therapie verkürzt. Können wir zum Beispiel, wenn wir dual behandeln und die Patienten nach vier Wochen negativ sind, dasselbe erreichen, wenn wir einen Proteasehemmer dazu geben? Das ist aber prospektiv und meiner Ansicht nach nicht divergierend.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Mauss hat sich gemeldet.

Herr Dr. Mauss (bng):

Ich habe ja häufiger Dissens mit Herrn Kaiser gehabt, aber ich kann gut nachvollziehen, was Sie zum praktischen Vorgehen sagen. Eine Triple-Therapie ist nicht nur teurer, sondern hat auch mehr Nebenwirkungen. Es ist richtig: Es fehlt derzeit eine konzeptionelle Studie. Dieses Lead-in-Konzept bei Boceprevir hat sich bei anderen Gruppen nicht so bewährt. In der Regel wird in der Praxis wie folgt vorgegangen: Sie behandeln die Patienten mit dualer Therapie an, erreichen nach vier Wochen eine negative Viruslast und führen die duale Therapie fort, weil dann die Situation so ist, wie Sie sagen: Ich komme mit 24 Wochen mit einer Wahrscheinlichkeit von um die 80 Prozent in eine SVR, das heißt, das, was man will, wird in einer absehbaren Therapiedauer erreicht. Das, was Herr Manns sagt, dass diese Patienten mit einer Triple-Therapie vielleicht schon in zwölf Wochen fertig sind, ist nicht bewiesen. Man hat die Hoffnung, dass man die Therapie verkürzen kann, wobei sich dann auch die Frage stellt, ob der Nutzen die Nebenwirkungen rechtfertigt.

Inzwischen hat man die duale Therapie im Vergleich zur Triple-Therapie relativ lieb gewonnen, weil sie weniger Nebenwirkungen hat. Das kommt dazu.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es von Ihrer Seite noch Wortmeldungen? Sie haben das vorgetragen. – Gibt es von unserer Seite Wortmeldungen? GKV-Spitzenverband, Frau Günther.

Frau Günther:

Ich habe doch noch eine Frage zu den Patientenzahlen, und zwar: In Ihrem Herleitungsmodell für die Patientenzahlen kommen Sie zu etwas höheren Zahlen, was die Gruppe der Therapienaiven und die Therapieerfahrenen angeht, als das in dem Dossier von Boceprevir dargestellt war. Könnten Sie kurz dazu Stellung nehmen, für wie plausibel Sie diese Daten erachten?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Ja, das ist richtig, die Zahlen im Boceprevir-Dossier liegen etwas unter unseren, wobei wir so vorgegangen sind: Erst einmal haben wir festgestellt, wie viele Patienten es wahrscheinlich gibt, also sowohl unerkrankte als auch erkrankte Patienten, und dann haben wir versucht, auf Basis von Kassendaten abzuleiten, wie viele erkrankte Patienten es wahrscheinlich gibt, natürlich mit all den Limitationen, die wir bei solchen Daten kennen. Wir haben dann versucht, auf Basis der Behandlungszahlen der vergangenen Jahre abzuschätzen, wie groß der Pool derjenigen ist, die schon einmal behandelt wurden, aber nicht noch einmal retherapiert worden sind. Wobei auch das – das hatten wir ja dargelegt, und das IQWiG hat das kommentiert – eine Schätzung ist, die sicherlich eine Größenordnung, aber nicht die exakte Zahl liefern kann.

Auf Grundlage dieser Zahl bezüglich des Pools der Vorbehandelten und auch auf Basis einiger Modellrechnungen auf internationaler Ebene haben wir Schätzungen für die Zahl der Patienten, die für diese neue Therapie infrage kommen, vorgenommen. Wir haben versucht, eine realistische Patientenzahl pro Jahr abzuleiten. Ich würde sagen: Was im Boceprevir-Dossier steht, ist eine Art Untergrenze. Wir sind da etwas weiter gegangen und haben die Annahme basierend auf dem großen Pool der vorbehandelten Patienten getroffen, dass durch die neuen Therapieoptionen – gerade für die vorbehandelten Patienten werden jetzt neue Therapiechancen eröffnet – die Zahl der Patienten steigen wird. Das eine ist eine Untergrenze, und wir waren mit unseren Zahlen etwas näher an der Realität, aber es widerspricht sich wohl nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Den Anteil der partiellen und der Null-Responder hatten Sie mit halbe-halbe, jeweils 50 Prozent, eingeschätzt. Haben Sie dazu neue Erkenntnisse, oder könnte jemand hier bestätigen, dass das zu seinen Erfahrungen aus der Behandlung passt, zum Beispiel Professor Manns? Das ist jetzt eine Schätzung von Ihnen. Die Interpretation der Zahlen ist schwierig. Wie teilt sich das auf innerhalb der Gruppe der Null-Responder? Können Sie sagen, wie groß diese Gruppen prozentual sind? Haben Sie neue Erkenntnisse?

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Es ist gut, dass auch Herr Mauss anwesend ist; er ist schon fast ein Zentrum. – Wir haben seit einigen Jahren einen hohen Anteil an Null-Respondern. In der niedergelassenen Praxis werden zunehmend therapienaive Patienten behandelt, und weil für Null-Responder, Therapieversager, keine Retherapiezulassung vorlag, wurden diese an die Universitätskliniken weitergeleitet. Wir haben dann versucht, sie in Studien einzuschließen. Insgesamt ist es so, dass etwa 20 bis 30 Prozent Null-Responder sind und 20 Prozent partielle Responder.

Es gibt aber auch ein großes praktisches Problem. Das frühere Ansprechen von Patienten ist natürlich in der Regel nicht gut dokumentiert. Wir, die Studienzentren, haben das gut dokumentiert, weil die Patienten alle an Studien teilgenommen haben. Aber in der Regel weiß ein Patient, der vor zehn Jahren einmal therapiert wurde, oft nicht, mit welchem Interferon er behandelt wurde, er weiß nichts über log-Stufen und PCR. In der Diskussion geht es darum, ob man nicht in der Lead-in-Phase die Daten zu diesen Patienten, die auf Interferon ansprechen, evaluiert. Oft kann man nicht sagen, ob jemand ein partieller oder ein Null-Responder war. – Herr Mauss, wollen Sie etwas aus Ihrer Praxis sagen?

Herr Dr. Mauss (bng):

Wir sind leider auch keine typische Praxis, auch wir haben erheblichen Zugang zu Studien. Das heißt, für uns lokal sieht es so aus, dass die partiellen Responder oder Non-Responder primär in Studien gehen. Obwohl sie von den neuen Therapien einen gewissen Nutzen haben, erhofft man sich bei den Studienmedikamenten oft noch einen größeren Vorteil. Der Fokus liegt eigentlich auf therapienaiven Patienten, die jetzt therapiert werden wollen, die nicht in Studien passen oder wollen, und auf Relapse-Patienten. Das sind die Patienten, die derzeit am meisten therapiert sind. Ich sehe das anders bei Schwerpunktpraxen, die keinen Studienzugang haben. Da werden viele Patienten therapiert, die einfach auf ein neues Medikament gewartet haben. Da sind die Realität und Dynamik etwas anders. Wenn ich kein alternatives Angebot habe, dann behandle ich auch die Patienten, denen ich gesagt habe:

Wenn etwas Neues kommt, seid ihr dran. Das sind ausgerechnet die Patienten, die Non-Responder und partielle Responder waren und in Studien Ansprechraten von 50 Prozent oder im Falle von Non-Respondern noch schlechtere haben. Das heißt, da akkumuliert man wieder Patienten, die auf die neuen Therapiestandards in erheblichem Umfang nicht ansprechen werden, die dann auf die nächsten Möglichkeiten warten müssen. Das ist das Problem.

Non-Responder mit Leberzirrhose, also Patienten, für die man am liebsten eine effektive neue Therapie hätte, haben in den Studien eine Ansprechrate von 20 Prozent. Es ist leider die Realität, dass ich nichts Besseres in der Hand habe. Deswegen bleibt die Frage offen. Es geht darum, ob ich gute Alternativen habe. Es gibt auch interferonfreie Therapie oder Quadrupel-Therapie für schwierige Patienten, wenn sie es denn vertragen. Gut behandelbar sind die, die leicht behandelbar sind. Das sind Relapse-Patienten und therapienaive Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen an die Sachverständigen zu den Patientengruppen? – Frau Günther.

Frau Günther:

Wäre denn anzunehmen, dass in Zukunft die Gruppe der Therapieerfahrenen kleiner wird?

Herr Prof. Dr. Manns (Deutsche Leberstiftung):

Erstens würde die Gruppe der Relapse-Patienten verschwinden. Sie haben eine Rate von 80 Prozent plus bei prospektiven Studien. Ich habe noch keine Studie, die über 100 Prozent Heilung erreicht; das schaffen nur Chirurgen. Aber lost to follow up, da gibt es einfache Grenzen. Bei den richtigen Null-Respondern haben wir ein Problem. Bei diesen beträgt auch in der Triple-Therapie die Rate nur 30 Prozent; davon werden also 70 Prozent übrig bleiben. Vor allen Dingen wenn sie fortgeschrittene Zirrhose haben, ist das ein Problem. Diese werden uns also zu einem Teil erhalten bleiben. Aber immerhin, eine Rate von etwa 30 Prozent ist für jemanden, der ein 50-prozentiges Risiko hat, in den nächsten 15 Jahren ein Karzinom zu entwickeln, schon ein Fortschritt.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Dürfte ich noch etwas zu den Patientenzahlen sagen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja gerne.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Es mag schon sein, dass das in unserem Dossier eine Untergrenze darstellt. Vielleicht ganz kurz zur Erläuterung, wie wir vorgegangen sind. Wir haben

uns zum einen die Daten vom Robert-Koch-Institut zu den Neuinfektionsraten angesehen, und wir haben uns den Verbrauch von Interferon in der Vergangenheit angeschaut. Wir haben die Neuinfektionsraten also mit den historischen Interferonverbrauchsdaten abgeglichen. Wir sind dann auf diese Gruppe der Behandelten in Deutschland gekommen. Wir haben natürlich auch versucht, den Pool der Patienten, die zur Retherapie anstehen, zu kalkulieren, sind aber nicht davon ausgegangen, dass wir enorme Kapazitätserhöhungen in Deutschland haben werden, um diese Patienten alle auf einmal zu versorgen. Wir sind davon ausgegangen, dass sie sozusagen eine Zeit lang abgearbeitet werden. Wir sind natürlich auch davon ausgegangen – das wurde hier vorhin schon erwähnt –, dass es auch eine Gruppe Retherapie-Patienten gibt, die gar nicht in diese Triple-Therapie-Behandlung eingeschlossen werden, weil sie eine niedrige Chance auf eine SVR haben; das wurde eben schon von Herrn Manns und Herrn Mauss ausgeführt. Insofern sind wir zu diesen etwas konservativen Zahlen gekommen. Aber wir sind nicht davon ausgegangen, dass es eine enorme Erhöhung der Kapazitäten geben wird. Man muss auch bedenken, dass diese Triple-Therapie von erfahrenen Behandlern durchgeführt werden sollte. Ich glaube, dass sich einige Zentren, die sich bis dato mit der dualen Therapie in wenigen Fällen beschäftigt haben, gar nicht an diese Triple-Therapie wagen werden, sodass es eher eine Verringerung der Kapazitäten als eine Ausweitung geben wird. Das war unsere Annahme und Kalkulation. Welche Zahl die bessere Schätzung ist, wird die Zukunft zeigen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Wir kommen zu Punkt 5:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es Wortmeldungen zu den Therapiekosten? – Das ist nicht der Fall. Wollen Sie abschließend noch Ausführungen machen? – Herr Stark.

Herr Dr. Stark (Janssen-Cilag):

Vielen Dank. – Ich will relativ kurz noch ein paar Punkte von unserer Seite nennen. Vielen Dank für die Diskussion. Wir wollten betonen, dass wir mit unserer Einschätzung nicht allein stehen, dass Incivo® für uns eine Durchbruchinnovation darstellt, die mit einem hohem Patientennutzen verbunden ist, und dies bei einer chronischen Lebererkrankung, bei der ein unbestritten hoher und dringender therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen besteht.

Auf der Basis der auch Ihnen vorliegenden Daten haben die europäischen Zulassungsbehörden bestätigt, dass Telaprevir in Kombination mit der Standardtherapie einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-

Virusinfektion darstellt und ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis für die jeweils indizierten Patientenpopulationen vorliegt, und das im Wesentlichen auf Basis des SVR als relevanten Endpunkt.

Zudem möchten wir herausstellen: Dass der schnellstmögliche Zugang zu Telaprevir zudem von erheblichen Interesse für die öffentlichen Gesundheit ist, wurde eindeutig durch die Gewährung von verkürzten Zulassungsverfahren für Telaprevir sowohl durch die EMA als auch die FDA bestätigt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sind Sie fertig? – Vielen Dank.

Ich bedanke mich bei Ihnen für die Anhörung und schließe damit dieses Anhörverfahren. Wir werden gleich noch ein weiteres durchführen. Ihnen wünsche ich noch einen schönen Tag in Berlin.

(Schluss der Anhörung: 15.24 Uhr)

2 Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hepatitis C (Beratungsanforderung 2011 B 004)

Tabelle 1: Definition der chronischen Hepatitis C:

Quelle	
Sarrazin et al. 2010 ¹ (S3-LL der DGSV)	„Länger als sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV (HCV RNA positiv). Diese kann zu einer klinisch-chemisch und/oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und extrahepatischen Manifestationen führen (chronische Hepatitis C).“
SIGN 2006 (LL) ²	„Ongoing infection with hepatitis C virus beyond the acute phase. Mild disease is present when inflammation of the liver tissue is absent or largely confined to the portal tracts with no evidence of fibrous tissue extending between the portal tracts. Moderate liver disease is described when there is significant inflammation and/or liver cell damage associated with increased fibrous tissue extending beyond the portal tracts but not resulting in nodule formation. Severe disease occurs when patients have developed bridging fibrosis or cirrhosis (histologically proven or otherwise) of the liver, whether there are clinical signs of liver dysfunction or not.“ (S. 2)

¹ Sarrazin et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Update der S3 Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351

² SIGN 2006. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, Nr. 92

Tabelle 2: Für das Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe

	Ribavirin	Peginterferon alfa 2a	Interferon alfa-2a
	Copegus®	(Pegasys®)	(Roferon®)
<p>Anwendungsgebiete (Hepatitis C Behandlung)</p>	<p>Copegus ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C und darf nur als Teil einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a oder mit Interferon alfa-2a angewendet werden. Copegus darf nicht als Monotherapie angewendet werden.</p> <p>Die Kombination von Copegus mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a ist indiziert bei erwachsenen Patienten, die Serum-HCV-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Kombination mit Peginterferon alfa-2a ist auch indiziert bei Patienten mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Kombination von Copegus und Peginterferon alfa-2a ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat.</p> <p>Bitte beachten Sie die Fach-information von Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a für Informationen zur Anwendung des jeweiligen Arzneimittels.</p>	<p><u>Chronische Hepatitis C:</u></p> <p>Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion.</p> <p>Pegasys wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat. Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert.</p>	<p>– Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis C bei erwachsenen Patienten, bei denen HCV-Antikörper oder HCVRNA und erhöhte Serumspiegel der Alaninaminotransferase (ALT) ohne Leberdekomensation vorliegen.</p> <p>– Die Wirksamkeit von Interferon alfa-2a bei der Behandlung der Hepatitis C wird durch die Kombination mit Ribavirin erhöht. Roferon-A sollte als Monotherapie nur bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin angewendet werden.</p>

	Rebetol®	(Pegintron®)	(IntronA®)
	<p>Rebetol ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV Infektion) bei Erwachsenen, Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen und darf nur als Teil eines Kombinations- Dosierungsschemas mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Rebetol-Monotherapie darf nicht angewendet werden. Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Rebetol mit anderen Formen von Interferon (d.h. kein alfa-2b) vor.</p> <p>Naive Patienten</p> <p>Erwachsene: Rebetol ist in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT-Werte) haben und die Hepatitis C Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) positiv sind. In Kombination mit Peginterferon alfa-2b sind auch Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder klinisch stabiler HIV-Co-Infektion eingeschlossen.</p> <p>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche: Rebetol ist, in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-</p>	<p>Erwachsene Patienten:</p> <p>Pegintron ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCVRNA)- positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind</p> <p>Die beste Art, PegIntron bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.</p> <p>Diese Kombination ist indiziert bei naiven Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser)</p> <p>Die Interferon-Monotherapie, einschließlich PegIntron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.</p> <p>Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren:</p> <p>Pegintron ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die</p>	<p><u>Chronische Hepatitis C</u></p> <p>Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden</p> <p>Erwachsene</p> <p>IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Hepatitis C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind.</p> <p>Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin</p> <p>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche</p> <p>IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.</p> <p>Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert. Es ist unklar, ob</p>

	<p>Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.</p> <p>Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert. Es ist unklar, ob diese Wachstumshemmung reversibel ist. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden</p> <p>Vorbehandelte Patienten</p> <p>Erwachsene: Rebetol ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben. Rebetol ist indiziert in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben</p>	<p>HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert. Es ist unklar, inwiefern diese Wachstumshemmung reversibel ist. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden.</p> <p>Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) von Ribavirin (Hartkapseln oder Losung zum Einnehmen) ist ebenfalls zu beachten, wenn Pegintron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.</p>	<p>diese Wachstumshemmung reversibel ist. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1) Übersicht zu Bewertungen und Evidenz basierend auf:

1. G-BA Beschlüsse, IQWiG-Berichte, (DMPs)
2. Systematische und evidenzbasierte Leitlinien, relevante Studien (Zulassungsstudien)
3. andere Bewertungs-Institutionen

1.1. G-BA Beschlüsse, IQWiG-Berichte, (DMPs)

Es liegen keine G-BA Beschlüsse, IQWiG-Berichte, (DMPs) zur Behandlung der Hepatitis C vor

1.2 Systematische und evidenzbasierte Leitlinien, relevante Studien

Tabelle 1

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Peginterferon alfa ³	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Naive Patienten	Brok et al. 2010 (Cochrane-Review) ⁴	Sensitivitätsanalyse mit 21 RCTs Ribavirin + Peg-Interferon ⁵ : RR für failure of serum sustained virological response (SVR): RR 0,71 (95%-CI 0,67,0,75)
	lorio et al. 2010 (Cochrane-Review) ⁶	Therapie von Patienten mit stabiler HIV-Infektion und chronischer HCV: Anteil der Responder nach Behandlung mit Peginterferon + Ribavirin vs. Interferon + Ribavirin: 44% vs. 19% (RR 2,25 95%-CI 1,84;2,75) für sustained virological response (SVR) Subgruppen: - HCV Genotyp 1 (5 RCTs): RR 3,36 (95%-CI 2,33;4,86) zugunsten Peg-INF+R.Ib. - Peg-INF alpha 2a war 2b überlegen (RR 3,19 [2,33;4,37] vs. RR 1,69 [1,30;2,19])

³ Es befinden sich zwei pharmakologische Varianten von Peg-Interferon auf dem Markt: Peg-INF 2a und Peg-INF 2b. Diese unterscheiden sich in der Pharmakokinetik und entsprechend in der Dosierung. Ein systematischer Review [Chou R, Carson S, Chan BKS, Care B. Drug Class Review on Pegylated Interferons for Hepatitis C. 2007. <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>] konnte zwei head-to-head-RCTs zu Peg-INF 2a vs. Peg-INF 2b identifizieren, die aber keine Unterschiede in der Wirksamkeit (early virologic response) nach 8 bzw. 12 Wochen zeigten. In 16 weiteren RCTs wurden Peg-INF 2a bzw. Peg-INF 2b jeweils plus Ribavirin gegen verschiedene aktive Kontrollen verglichen (indirekte Vergleiche) lieferten ebenfalls keine Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Substanzen (bezogen auf SVR). Im Folgenden wird daher nicht zwischen den beiden Formen unterschieden.

⁴ Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1

⁵ keine Differenzierung nach Peg-Interferon alpha 2a oder 2b oder nach Genotyp (im Median hatten 66% Genotyp 1, berichtet in 72 / 83 RCTs)

⁶ Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1.

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Peginterferon alfa ³	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
	Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV) ⁷	„Die Standardtherapie erfolgt mit einem pegylierten Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin [A]. Bei Kontraindikationen für Ribavirin wird eine Monotherapie mit einem pegylierten Interferon alfa durchgeführt [A]. Ribavirin sollte körpertgewichtsadaptiert dosiert werden [A]. Die Therapiedauer richtet sich im Wesentlichen nach dem HCV-Genotyp, der HCV-RNA-Konzentration vor Therapie und dem virologischen Verlauf unter der Behandlung [A]. Die Therapie sollte bei fehlendem virologischem Ansprechen (Non-Response) vorzeitig beendet werden [A]“ etwas unterschiedliche Dosierung und Zeitdauer der Therapie bei Genotyp 1 vs. Genotyp 2 und 3
	NICE Guidance 75 ⁸	„Combination therapy with peginterferon alfa and ribavirin is recommended within its licensed indications for the treatment of people aged 18 years and over with moderate to severe chronic hepatitis C (CHC), defined as histological evidence of significant scarring (fibrosis) and/or significant necrotic inflammation.“
	NICE Guidance 106 ⁹	„Combination therapy, comprising peginterferon alfa-2a and ribavirin or peginterferon alfa-2b and ribavirin, is recommended, within the licensed indications of these drugs, for the treatment of mild chronic hepatitis C.“
	Brook et al. 2010 (LL) ¹⁰	„Chronic HCV infection. Peginterferon alfa with ribavirin will cure chronic infection in approximately 50% of patients (Ia, A). However, the treatment required will vary according to the genotype, initial treatment response and other factors. Treatment should be for 12-24 weeks for patients with genotypes 2 or 3 although HCV genotype 3 patients with advanced liver fibrosis and detectable HCV-RNA at week 4 of therapy may benefit from longer treatment duration (12 months). All other HCV genotypes (including 1 and 4) should be treated for 12-18 months.“
	Ghany et al. 2009 (LL) ¹¹	„The currently recommended therapy of chronic HCV infection is the combination of a pegylated interferon alfa and ribavirin. The choice of this regimen was based upon the results of three pivotal, randomized, clinical trials that demonstrated the superiority of this combination treatment over standard interferon alfa and ribavirin.“ (S. 1342)
	SIGN 2006 (LL) ¹²	„Several meta-analyses and systematic reviews confirm that a combination of pegylated IFN with ribavirin is effective in treating patients with CHC, leading to high levels of SVR.“ „A combination of pegylated IFN and ribavirin is the treatment of choice for patients with hepatitis C.“ (S. 18)

⁷ Sarrazin et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Update der S3 Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351

⁸ NICE technology appraisal guidance 75. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. 2004.

⁹ NICE technology appraisal guidance 106. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. 2007.

¹⁰ Brook MG, Soriano V, Bergin C. 2010 European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections. IUSTI / WHO European STD guidelines. 24 S.

¹¹ Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C; An Update AASLD practice guidelines). Hepatology 2009;49:1335-74.

¹² SIGN 2006. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, Nr. 92

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Peginterferon alfa ¹³	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Vorbehandelte Patienten (Non-Responder bzw. Relapser)	Brok et al. 2010	Sensitivitätsanalyse mit 12 RCTs bei Patienten mit Relapse: Ribavirin + Peg-Interferon; RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,59 (95%-CI 0,52,0,66)
	Brok et al. 2010	Sensitivitätsanalyse mit 12 RCTs bei Non-Respondern: Ribavirin + Peg-Interferon; RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,92 (95%-CI 0,88,0,97)
	Brok et al. 2010	Sensitivitätsanalyse mit 5 RCTs bei gemischer Population (therapienaiv, non-responder, relapse): Ribavirin + Peg-Interferon; RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,63 (95%-CI 0,40,1,01)
	Sarrazin et al. 2010	„Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa-Monotherapie sollten mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden [A]. Bei Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa/ Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alfa und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance, u.a.) [C]. Diese Faktoren sollten bei einer Re-Therapie optimiert werden [C]. Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa / Ribavirin-Kombinationstherapie sollten unabhängig vom Genotyp 48 [A] bzw. bei langsamem virologischen Ansprechen 72 Wochen [C] behandelt werden. Fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Ansprechen in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden.“ „Therapieversager unter einer PEG-Interferon alfa-Monotherapie sollten wie unvorbehandelte Patienten mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden [B]. Eine erneute Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin kann bei einer suboptimalen Vortherapie und Verbesserungsmöglichkeiten in der Re-Therapie versucht werden [B]. Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Virusabfall in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden. Bei einem virologischen Ansprechen sollte die Therapie möglichst über insgesamt 72 Wochen fortgeführt werden [A].“
NICE Guidance 200 ¹³	„Combination therapy with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin is recommended as a treatment option for adults with chronic hepatitis C: • who have been treated previously with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin in combination, or with peginterferon alfa monotherapy, and whose condition either did not respond to treatment or responded initially to treatment but subsequently relapsed or • who are co-infected with HIV.“	

¹³ NICE technology appraisal guidance 200. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. Part review of NICE technology appraisal guidance 75 and 106. 2010.

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Peginterferon alfa ³	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
		„The primary aim of treatment is to clear the virus from the blood. Successful treatment is usually indicated by a sustained virological response, which is defined as undetectable serum HCV RNA 6 months after the end of treatment.“
	SIGN 2006 (LL)	„Patients with CHC who have had unsuccessful treatment with non-pegylated IFN and ribavirin should be considered for pegylated IFN and ribavirin retreatment.“ (S.25)
alle Patienten	Brok et al. 2010	<p>Ribavirin + Peg-Interferon: RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,60 (95%-CI 0,55,0,66)</p> <p>6 RCTs bei Patienten mit Genotyp 1: Ribavirin + Peg-Interferon: RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,67 (95%-CI 0,56,0,80)</p> <p>OR für Kombinationstherapie Ribavirin + Peginterferon vs. Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leberzirrhose, hepatocelluläres Karzinom (HCC) und Mortalität (all-cause): 0,43 (95%-CI 0,23,0,79) - HCC + Mortalität: 0,39 (95%-CI 0,17,0,92) <p>Ergebnisse nicht signifikant für therapienaiv, non-responser oder relapse.</p>
	Sarrazin et al. 2010	<p>„Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Als Surrogatmarker der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay. Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung, sowie möglicher extrahepatischer Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatocellulären Karzinoms vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden.“</p> <p>„Primäres Therapieansprechen“</p> <p>Virologisch: Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach Therapieende bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay (<50 IU/ml). Wird dieses Ziel erreicht ist, die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rückfalls mit 1-2% sehr gering ("dauerhaftes Therapieansprechen").</p> <p>Biochemisch: dauerhafte ALT-Normalisierung.</p> <p>Histologisch: Abnahme des Fibrosestadiums in der Histologie bzw. fehlende Progression. Abnahme der entzündlichen Aktivität in der Histologie (die Wiederholung der Leberbiopsie nach Therapieende bei dauerhaftem Ansprechen ist außerhalb von klinischen Studien in der Regel nicht erforderlich).“</p>

Tabelle 2

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Interferon alfa	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Naive Patienten	Brok et al. 2010	Ribavirin + Standard-Interferon ¹⁴ : RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,74 (95%-CI 0,70;0,79) Ribavirin + Leukocyte-Interferon (INF alpha): RR 0,85 (95%-CI 0,77-0,95)
	CDCP 2010 ¹⁵	„Combination therapy with pegylated interferon and ribavirin is the treatment of choice for patients with chronic hepatitis C.“
Vorbehandelte Patienten (Non-Responder bzw. Relapser)		

Tabelle 3

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Peginterferon alfa (Monotherapie)	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Naive Patienten		

¹⁴ keine Differenzierung nach Interferon alpha 2a oder 2b oder nach Genotyp (im Median hatten 66% Genotyp 1, berichtet in 72 / 83 RCTs)

¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-12):86

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Peginterferon alfa (Monotherapie)	
	Institu-tion/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Vorbe-handelte Patienten (Non-Responder bzw. Relapser)	Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV) ¹⁶	Eine niedrig-dosierte Langzeitmonotherapie mit Peg-Interferon alfa zur Verhinderung der Fibroseprogression bzw. klinischen Komplikationen der Lebererkrankung kann gegenwärtig nicht generell empfohlen werden [A].

1.3 Andere Bewertungsinstitutionen/Leitlinien/HTA-Berichte:

Zulassungsstudien:

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958–65.

RCT, dreiarmlig, multizentrisch, open-label, Parallelgruppendesign, Peg-INF alpha 2b plus Ribavirin (in zwei verschiedenen Dosierungsschemata) vs. interferon alpha 2b plus Ribavirin. Primärer Endpunkt war SVR 24 Wochen nach Therapieende. Eingeschlossen wurden bisher unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV-RNA-Nachweis und histologische Bestätigung mittels Leberbiopsie), erhöhte ALT. Insgesamt wurden 1530 Patienten 1:1:1 randomisiert (2316 gescreent). Stratifizierung nach Genotyp und Vorhandensein einer Leberzirrhose, Laufzeit der Studie von 5/1998 bis 10/2000. Finanzierung u.a. durch Schering-Plough. Der höchste SVR-Anteil war in der Gruppe mit der höchsten Peg-INF-Dosierung (54%); 42% der Patienten mit Genotyp 1 in dieser Gruppe hatten eine SVR.

¹⁶ Sarrazin et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Update der S3 Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347: 975–82.

RCT, dreiarmlig, multizentrisch, verblindet, Parallelgruppendesign, Peg-INF alpha 2a plus Ribavirin vs. Interferon alpha 2b plus Ribavirin vs. Peg-INF alpha 2a plus Placebo. Primärer Endpunkt war SVR 24 Wochen nach Therapieende. Eingeschlossen wurden bisher unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV-RNA-Nachweis von >2000 Kopien / ml und histologische Bestätigung mittels Leberbiopsie), erhöhte ALT. Insgesamt wurden 1121 Patienten 2:1:2 randomisiert (1459 gescreent). Stratifizierung nach Genotyp und Land. Laufzeit der Studie von 2/1999 bis 2/2001. Finanzierung u.a. durch Hoffman-LaRoche. Der höchste SVR-Anteil war in der Gruppe mit Peg-INF alpha 2a plus Ribavirin (56%) sowie in der Gruppe mit Peg-INF alpha 2a plus Placebo, 46% der Patienten mit Genotyp 1 in der Peg-INF alpha 2a plus Ribavirin-Gruppe hatten eine SVR, aber nur 36% in der Gruppe mit Peg-INF alpha 2a plus Placebo.

Therapieziele:

EMA (CHMP)

Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C

Doc.Ref. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008; 23.April 2009

„The aim of currently available therapies is to achieve sustained viral response (SVR), defined as the absence of detectable virus at 6 months after end of therapy. In practice, this means cure of the viral disease, even though the risk of cirrhosis-related complications, including hepatocellular carcinoma, still remains in patients that have developed significant liver injury due to the infection.“ (S. 4)

“The recommended primary endpoint for confirmatory studies is sustained virological response (SVR), defined as undetectable HCV RNA 6 months after completion of therapy, regardless of the scheduled duration of treatment. In the primary efficacy analysis in confirmatory studies, missing SVR24 data should be considered as non-response. ETR (end of treatment response) as well as time to confirmed undetectable viral load should be reported. SVR-12 and SVR-24 should be prospectively assessed in phase II and pivotal studies. In exploratory studies other virological endpoints, such as rapid viral response (RVR: undetectable HCV-RNA at week 4), early viral response (EVR: undetectable HCV-RNA or $\geq 2\log_{10}$ decline at week 12) and end-of treatment response (ETR: undetectable HCV-RNA at the planned end of treatment), may be used to guide the design of further studies. RVR and EVR are currently defined in relation to the viral kinetics in patients treated with SOC. Data on virological response rates and the kinetics of changes in viral load should be generated during exploratory studies in which DAAs are added to SOC, in order to find appropriate time points for describing viral kinetics, as well as possible DAA-specific stopping rules in confirmatory studies. Biochemical response: Normalised ALT at end of therapy and at 6 months after end of therapy.“ (S. 6)

<p>FDA</p> <p>Guidance for Industry; Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment (Draft Guidance); September 2010</p>
<p>"The goal of treatment is sustained virologic response (SVR), defined as undetectable plasma HCV RNA at week 24 following treatment cessation (SVR24)." (S. 2)</p> <p>"Sustained virologic response should be the primary endpoint of the phase 2 trials" (S. 9)</p> <p>"4. <i>Efficacy Endpoints</i> The primary endpoint for phase 3 studies should be SVR at 24 weeks after completion of a scheduled course of therapy (SVR24). Viral RNA clearance should be measured using a sensitive and specific quantitative assay. Before initiation of clinical trials, sponsors should provide in their development plans the name and performance data for the assay proposed for measuring HCV RNA viral load." (S. 16)</p>
<p>AASLD</p> <p>Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update AASLD practice guidelines). Hepatology 2009;49:1335-74.</p>
<p>"The goal of therapy is to prevent complications and death from HCV infection. Because of the slow evolution of chronic HCV infection over several decades, it has been difficult to demonstrate that therapy prevents complications of liver disease." (S. 1341)</p> <p>"Several types of virological responses may occur, labeled according to their timing relative to treatment. The most important is the sustained virological response (SVR), defined as the absence of HCV RNA from serum by a sensitive PCR assay 24 weeks following discontinuation of therapy (Table 8, Fig. 1). This is generally regarded as a "virological cure," although liver cancer has been identified years later, especially if cirrhosis existed at the time of achieving an SVR." (S. 1341)</p>
<p>Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV)</p>
<p>"Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Als Surrogatmarker der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay. Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung, sowie möglicher extrahepatischer Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms vermindert, die</p>

Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden."

SIGN 2006. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, Nr. 92

"Sustained viral response has become the accepted objective of treatment programmes for CHC and is currently achieved in 41-51% of patients with genotype 1 disease and 73-82% of patients with genotype 2 and 3 disease who have received a course of combination therapy with pegylated IFN and ribavirin. Data are available on long term outcomes after SVR but are limited in number, quality and length of follow up:

- viral relapse is uncommon after SVR (1-13% of patients) (Empfehlungsgrad 1+)
- mortality is reduced after SVR (Empfehlungsgrad 2+)
- patients with an SVR have a reduced risk of developing cirrhosis and primary hepatocellular carcinoma (Empfehlungsgrad 2++)
- occult hepatitis C may persist in macrophages, lymphocytes or hepatocytes in some patients who have achieved an SVR. There may be a small risk of future relapse in this event. (Empfehlungsgrad 3)

Sustained viral response should be used as a marker for viral clearance *

Therapieindikation:

Therapienaive Patienten	
Ghany et al. 2009 ¹⁷ (LL der Infectious Diseases Society of America und American College of Gastroenterology)	<p>„The diagnosis of acute or chronic HCV infection generally requires testing of serum for both antibody to HCV (anti-HCV) and for HCV RNA. A sensitive quantitative HCV RNA assay is recommended for diagnosis because it also provides information on the level of virus which is helpful in management.“ (S. 1338)</p> <p>„HCV genotyping should be performed in all HCV-infected persons prior to interferon-based treatment in order to plan for the dose and duration of therapy and to estimate the likelihood of response (Class I, Level A)“ (S. 1339)</p> <p>„Chronic HCV infection has relevance for the infected persons as well as for their contacts: the former are at risk for progression to cirrhosis and/or HCC, the latter are at risk of acquiring the infection through exposure to the virus. The risk of developing cirrhosis ranges from 5% to 25% over periods of 25 to 30 years.“ (S. 1340)</p> <p>„Identifying individuals at risk for developing progressive disease is difficult. Presently, the preferred approach is to assess the degree</p>

¹⁷ Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update AASLD practice guidelines). Hepatology 2009;49:1335-74.

	<p>of fibrosis on liver biopsy, using a validated staging system such as the Ishak, IASL, Metavir or Batts-Ludwig staging systems. 94,96,100 Persons with no or minimal fibrosis (Ishak stage 0-2; Metavir, IASL and Batts-Ludwig stage 0-1) have a low risk for liver-related complications and liver-related death (over the next 10 to 20 years). (S. 1341)</p> <p>„Sustained virological response rates were higher in patients infected with genotype non-1 infection (mostly genotype 2 and 3) and in those with a viral load of less than 600,000 IU/mL. (S. 1343)</p> <p>„Characteristics of Persons for Whom Therapy Is Widely Accepted</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age 18 years or older, and • HCV RNA positive in serum, and • Liver biopsy showing chronic hepatitis with significant fibrosis (bridging fibrosis or higher), and • Compensated liver disease (total serum bilirubin <1.5 g/dL; INR 1.5; serum albumin >3.4, platelet count 75,000/mm³ and no evidence of hepatic decompensation (hepatic encephalopathy or ascites), and • Acceptable hematological and biochemical indices (Hemoglobin 13 g/dL for men and 12 g/dL for women; neutrophil count 1500 /mm³ and serum creatinine <1.5 mg/dL, and • Willing to be treated and to adhere to treatment requirements, and • No contraindications“ (S. 1347)
Sarrazin et al. 2010 ¹⁸ (S3-LL der DGSV)	<p>„Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar (A).</p> <p>Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn im Verlauf der chronischen Infektion erhöht die Chancen auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) und wird unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen und Effektivität der heute verfügbaren antiviralen Therapie empfohlen (A).</p> <p>Erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer Fibrose sind keine in jedem Fall notwendigen Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Therapie. (A).</p> <p>Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, eine Elimination des Transmissionsrisikos sowie ein Therapiewunsch des Patienten können ebenfalls unabhängig von der Erkrankungsaktivität eine Therapieindikation darstellen (A).“</p>
non-responder	
Ghany et al. 2009 (LL der Infectious Diseases Society)	<p>„... maintenance low dose peginterferon alfa-2a, 90 µg per week, is not indicated in patients with hepatitis C who have bridging fibrosis or cirrhosis and who have not responded to a standard course of peginterferon and ribavirin therapy “ (S. 1348)</p> <p>„Retreatment with peginterferon plus ribavirin can be considered for non-responders or relapsers who have previously been treated</p>

¹⁸ Sarrazin et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Update der S3 Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351

of America und American College of Gastroenterology	with non-pegylated interferon with or without ribavirin, or with peginterferon monotherapy, particularly if they have bridging fibrosis or cirrhosis" (S. 1349) „Patients with mild fibrosis (Metavir and IASL ≤ 1 or and Batts-Ludwig and Ishak ≤ 2) should be monitored without treatment." (S. 1348)
Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV)	„Bei Patienten mit Nonresponse, die bislang keine adäquate Standardtherapie erhalten haben, wird eine Re-Therapie empfohlen. Die Dringlichkeit wird anhand individueller Faktoren gestellt (A). Bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte und lege artis durchgeführte Standardtherapie (mit Peg-IFN plus Ribavirin) nicht virologisch angesprochen haben sollte nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen (A)“
relapsers	
Ghany et al. 2009 (LL der Infectious Diseases Society of America und American College of Gastroenterology)	„Retreatment with peginterferon plus ribavirin can be considered for non-responders or relapsers who have previously been treated with non-pegylated interferon with or without ribavirin, or with peginterferon monotherapy, particularly if they have bridging fibrosis or cirrhosis" (S. 1349)
Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV)	„Bei Patienten mit Relapse besteht prinzipiell eine Indikation zur Re-Therapie. Die Dringlichkeit zu einer Re-Therapie wird anhand individueller Faktoren gestellt (A). Bei asymptomatischen Patienten mit HCV-Genotyp 1 Infektion und geringer Krankheitsaktivität ist zunächst auch ein abwartendes Verhalten im Hinblick auf zukünftige Therapieoptionen gerechtfertigt (B)“

Definition der Heilung der Hepatitis C:

Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV)	„Primäres Therapieansprechen Virologisch: Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach Therapieende bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay (< 50 IU/ml). Wird dieses Ziel erreicht ist, die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rückfalls mit 1-2% sehr gering ("dauerhaftes Therapieansprechen").“
---------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Konsequenzen der persistierenden Virämie über die zu erwartenden Leberschäden hinaus:

Sarrazin et al. 2010	„Natürlicher Verlauf der chronischen HCV Infektion
----------------------	----------------------------------------------------

(S3-LL der DGSV)	<p>Definition:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die chronische HCV Infektion führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten chronischen Hepatitis, reduziert die Lebensqualität und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (A) 2. Eine individuelle Prognoseabschätzung ist aufgrund der variablen Krankheitsprogression in Frühstadien nicht möglich (A) 3. Bei fortgeschrittener Fibrose/kompensierter Cirrhose (Stadium F3/F4 nach Scheuer) liegt das 5-Jahresüberleben bei ca. 80-90% (A). Das HCC stellt in diesen Stadien die häufigste Komplikation dar (A)." <p>„Die chronische HCV-Infektion ist mit einer statistisch signifikanten Minderung der Lebensqualität assoziiert. Bis zu 35-68% der Patienten leiden unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung. Bei 2-30% können depressive Symptome (nicht Therapieassoziiert) dokumentiert werden [180-185] (Ib).“</p> <p>„40-76% der Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) Infektion entwickeln im zeitlichen Verlauf mindestens eine extrahepatische Manifestation [188] (Ib). Die Assoziation von HCV-Infektion und Entwicklung maligner lymphoproliferativer Erkrankungen (insbesondere follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome [NHL] und Marginalzonen Lymphome, MALT) kann inzwischen als gesichert gelten [191-196] (Ia). Die chronische HCV Infektion erhöht das Risiko für die Entstehung eines NHL um das ca. 2-fache [192-194].“</p> <p>Weitere extrahepatische Manifestationen:</p> <p>Diabetes mellitus, verschiedene Erkrankungen aus dem rheumatischen Forménkreis (Gemischte Kryoglobulinämie, Kryoglobulinämische Vaskulitis, Periphere Neuropathie, Membrano-proliferative Glomerulonephritis, Membranöse Glomerulonephritis)</p>
SIGN 2006 (LL) ¹⁹	<p>„Up to 80% of patients infected with HCV become chronically infected and most of these patients will show evidence of chronic hepatitis. Hepatitis C is usually slowly progressive over a period of many years. Five to 15% of patients with chronic hepatitis may progress to liver cirrhosis over 20 years.3 Four to nine per cent of patients with cirrhosis will develop liver failure, and two to five per cent of patients with cirrhosis will develop primary hepatocellular carcinoma.“</p>

weitere potentiell patientenrelevante Outcomes (Infektiosität, UAW):

<p>Ghany et al. 2009 (LL der Infectious Diseases Society of America und American College of Gastroenterology)</p>	<p>UAW:</p> <p>„In the registration trials of peginterferon alfa-2a and 2b plus ribavirin, 10% to 14% of patients had to discontinue therapy due to an adverse event.^{71,72} The most common adverse events in these trials were influenza-like side effects such as fatigue, headache, fever and rigors, which occurred in more than half of the patients, and psychiatric side effects (depression, irritability, and insomnia), which occurred in 22% to 31% of patients.“ (S. 1345)</p> <p>„Laboratory abnormalities are the most common reasons for dose reduction. Among these, neutropenia (absolute neutrophil count</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹⁹ SIGN 2006. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, Nr. 92

	[ANC] of 1500 mm ³) was a frequent laboratory abnormality, occurring in 18% to 20% in the two large phase III clinical trials" (S. 1345)
SIGN 2006	<p>„Virtually all patients taking pegylated IFN and ribavirin will experience flu-like symptoms such as fever, myalgia, rigors, arthralgia and headache. These tend to become less severe after the first month of treatment." (S. 22)</p> <p>„Up to a third of patients receiving combination therapy develop anaemia and 13% progress to a haemoglobin of less than 100 g/l." (S. 22)</p> <p>„Depression is a commonly reported side effect of pegylated IFN and ribavirin therapy in both patients who have previously experienced depression and those who have not." (S. 23)</p> <p>„IFN therapy is associated with the development of thyroid dysfunction (both hypothyroid and hyperthyroid) in up to six per cent of those treated." (S. 24)</p> <p>„Other reported side effects include insomnia, poor concentration, oral disease, nausea, and posttreatment withdrawal symptoms." (S. 24)</p>
FDA Guidance 2010 ²⁰	„Pegylated interferons and RBV are difficult to tolerate and have significant adverse event profiles that limit treatment in many patients or result in substantial morbidity. Therefore, new drugs are needed that increase SVR rates when added to current therapy, that shorten the duration of interferon-based regimens, or that replace components of current therapy in patients who cannot tolerate interferon or RBV" (S. 3)

²⁰ FDA. Guidance for Industry; Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment (Draft Guidance); September 2010