

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum 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 - Daclatasvir**

Vom 19. Februar 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	20
4. Verfahrensablauf	20

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 aufgrund 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Daclatasvir ist der 1. September 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA (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 Daclatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie dem vom IQWiG erstellten Addendum (A15-02) zum Auftrag A14-31 (Daclatasvir) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Daclatasvir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Daclatasvir (Daklinza®) gemäß Fachinformation:

Daclatasvir (Daklinza®) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Daclatasvir im Anwendungsgebiet „in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen“ lautet wie folgt:

- für Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in dieser Situation die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

- für Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und/oder behandlungserfahren) die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin
- für Genotyp 4 (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO 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.

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen bzw. fixen Wirkstoffkombinationen ganz oder teilweise zugelassen:

Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2b, Peginterferon alfa 2a, Peginterferon alfa 2b, Ribavirin, Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Dasabuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Boceprevir vom 1. März 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Telaprevir vom 29. März 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Sofosbuvir vom 17. Juli 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Simeprevir vom 20. November 2014.

Für die Proteaseinhibitoren Boceprevir, Telaprevir und Simeprevir sowie für den Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir wurden Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V durchgeführt.

Die Beschlüsse zu den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir aus März 2012 stellen im Ergebnis einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird insbesondere damit begründet, dass für einzelne Patientengruppen wie z. B. „therapie-naive Patienten mit Zirrhose“ keine oder nur sehr

wenige Daten vorliegen und dass ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen (Anämien) besteht.

Der Beschluss zu Sofosbuvir zeigt u. a. einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten (Genotyp 3). Der geringe Zusatznutzen wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination bzw. der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie begründet. Für die Patientengruppe HCV-Patienten (Genotyp 4) und therapieerfahrenere HCV Patienten (Genotyp 1) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Beschluss zu Sofosbuvir wurde auf zwei Jahre befristet. Die Datengrundlage der Zusatznutzen-Ergebnisse u. a. in den Patientengruppen HCV-Patienten mit Genotyp 1 (therapienaiv) und HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion sind unkontrollierte, einarmige Studien im Vergleich mit historischen Kontrollen. Diese Datengrundlage hat eine Reihe von methodischen Limitationen, die zu einer niedrigen Aussagesicherheit der Zusatznutzen-Ergebnisse führt.

Der Beschluss zu Simeprevir zeigt u. a. einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten sowie „Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4)“. Für HCV Patienten (Genotyp 1) liegen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR = Sustained Virologic Response) oder eine statistisch signifikante, relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen. Der geringe Zusatznutzen bei „therapienaiven HCV-Patienten sowie Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4)“ wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination begründet.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die duale als auch die für den Genotyp 1 zugelassene Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) als relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage zeigt sich für die Triple-Therapie ein Vorteil bezüglich des Erreichens des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR). Dem gegenüberzustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential der Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie, so dass hier eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren empfohlen wird. Für Patientengruppen für die bisher keine oder nur sehr begrenzt Daten für die Triple-Therapie (Genotyp 1 mit Zirrhose) vorliegen, wird gemäß den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerfO die duale Therapie als relevant angesehen.

Eine systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass aktuell in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe (bereits zugelassen [Sofosbuvir,

Simeprevir, Sofosbuvir/Ledipasvir, Dasabuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir] oder vor der Zulassung stehend) untereinander sowie gegenüber den etablierten Therapien „Ribavirin plus Peginterferon alfa“ und „Boceprevir/Telaprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa“ ist noch nicht abgeschlossen.

Die dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde gewählt, um eine einheitliche Bewertung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in diesem Therapiegebiet zu gewährleisten. Vor dem Hintergrund der Dynamik – sowohl in der Verfügbarkeit neuer Arzneimittel als auch daraus resultierend in den Leitlinienempfehlungen – bezüglich der Behandlungsoptionen der chronischen Hepatitis C wird es zum gegenwärtigen Zeitpunkt als vertretbar angesehen, die oben genannten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für HCV Patienten mit einer Genotyp 2 Infektion, therapienaive HCV Patienten (ohne Zirrhose) mit einer Genotyp 3 Infektion und HCV Patienten mit einer HIV Koinfektion erfolgt nicht.

Für diese Patientengruppen werden in der Fachinformation von Daklinza® keine Empfehlungen zu Behandlungsregimen (Dosierungen, Dosierungsintervallen) und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Daklinza® gegeben.

Ein Prognosefaktor für das Therapieansprechen einer antiviralen Behandlung von HCV-Patienten ist der jeweilige Genotyp des Virus sowie Koinfektionen. Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird ein definiertes Behandlungsregime sowie die Angabe der Behandlungsdauer grundsätzlich als notwendig erachtet, um eine zweckmäßige Therapie in der Versorgung mit einer Reproduzierbarkeit der therapeutischen Effekte inklusive der Nebenwirkungen für den behandelnden Arzt und den Patienten zu ermöglichen.

Im Assessment Report der European Medicines Agency (EMA) für Daklinza² wird für den Genotyp 2 sowie den Genotyp 3 ausgeführt, dass die klinische Erfahrung für die Kombination von Daclatasvir plus Sofosbuvir (+Ribavirin) - für die pharmazeutische Unternehmer einen Zusatznutzen beansprucht – begrenzt ist (Genotyp 2 n = 26; Genotyp 3 n = 18; Studie AI444040). Bezüglich des Genotyp 2 nimmt die EMA an, dass viele, vielleicht die meisten der Patienten ein SVR allein durch das Background-Regime erreicht haben könnten. Die Bewertung der Rolle von Daclatasvir in einem Behandlungsregime für den Genotyp 2 wird momentan als nicht möglich angesehen. Für den Genotyp 3 empfiehlt die EMA den Einsatz von Daclatasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen vor dem Hintergrund, dass bezüglich des Background-Regime Sofosbuvir plus Ribavirin von einer relativ hohen Relapse-Rate bei Patienten mit negativen Prognosefaktoren besonders Zirrhose und Vorbehandlung ausgegangen wird. Eine weitergehende Empfehlung für Genotyp 3 liegt nicht vor.

Das Fehlen der Empfehlung eines Behandlungsregimes und der Behandlungsdauer für eine spezifische Patientengruppe in der Fachinformation, erlaubt keine rationale, studienbasierte Therapieentscheidung. Eine generalisierbare Abgrenzung einer Patientengruppe bezüglich des Einsatzes eines definierten Behandlungsregimes und der Behandlungsdauer ist nicht gegeben.

² Assessment report, Daklinza®; Procedure No. EMEA/H/C/003768/0000, EMA/419836/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 26. Juni 2014 (Seite 90, 91).

Es kann daher dahingestellt sein, ob diese Patientengruppen von der Zulassung umfasst sind. Aufgrund fehlender Dosierungsangaben sind diese Patientengruppen sowohl einer Bewertung nach § 35a SGB V als auch einer rationalen, studienbelegten Therapie in der Versorgung nicht zugänglich, sondern ermöglichen nur einen Einsatz im Ausnahmefall. Sofern erstmalig entsprechende Angaben in die Fachinformation aufgenommen werden, erfolgt eine Prüfung des Geltungsbereichs des § 35a gemäß Kapitel 5 § 1 Abs. 2 Nr. 2 (neues Anwendungsgebiet) und Nr. 5 VerfO.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die chronische Hepatitis C (CHC) ist eine Viruserkrankung, in deren Verlauf es zu schweren Leberschädigungen wie Leberzirrhose oder hepatozelluläres Karzinom (HCC) kommen kann. Es liegen unterschiedliche Genotypen vor. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen/konstellationen z. B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) betrachtet.

Dakinza[®] ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei erwachsenen Patienten indiziert. Für Daklinza[®] liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden.

In diesen Studien werden Endpunkte der Morbidität wie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien (AI444042, AI444010) sowie nicht adjustierte indirekte Vergleiche unter Einbeziehung einzelner Studienarme der offenen, randomisierten Studie AI444040 herangezogen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus Daten zu den Studien ALLY 3 (AI444218) und ALLY 2 (AI444216) eingereicht.

Es erfolgt eine Betrachtung der Studien im Einzelnen im Rahmen der Bewertung der jeweiligen Patientengruppe.

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1:

Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Diese Patientenpopulation wurde in der Studie AI444040 untersucht.

Die Studie AI444040 ist eine mehrarmige (insgesamt 10 Studienarme), offene, randomisierte Phase II Studie, in der Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin über eine Behandlungsdauer von 12 oder 24 Wochen zur Behandlung einer chronischen Infektion mit HCV vom Genotyp 1, 2 oder 3 bei 211 Erwachsenen ohne Zirrhose untersucht wurde. Unter den 211 Patienten mit einer HCV-Infektion waren 126 therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) vom Genotyp 1.

Gemäß den Empfehlungen der Fachinformation von Daklinza® sollen therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt werden.

In der Studie AI44040 wurden 41 therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 entsprechend dieser Empfehlung behandelt.

Bei der Studie AI444040 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die Studie AI44040 wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen Daclatasvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

In der Studie AI444040 trat in der Gruppe „therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1“ kein Todesfall auf.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In der Studie AI444040 wurden 41 therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen und einer Kombination von Daclatasvir plus Sofosbuvir untersucht. Von diesen Patienten erreichten 100 % (41/41) einen SVR 12.

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Rate wird trotz der Betrachtung eines einzelnen Studienarms von einer Äquivalenz einer Behandlung der Kombination Daclatasvir plus Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit einer Kombination aus Daclatasvir plus Sofosbuvir über 12 Wochen.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sowohl für die duale Therapie als auch die Boceprevir bzw. Telaprevir-haltige Triple-Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapienaiven HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung eines einzelnen Studienarms für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Daclatasvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2 Kapitel § 13 Abs.2 VerfO).

Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Daclatasvir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen

bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 24 bis 48 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression³. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Daclatasvir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung eines Studienarms einer Studie zu Daclatasvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen Daclatasvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Daclatasvir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.

Durch das Daclatasvir-haltige Regime besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.

Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Daclatasvir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Verfügbarkeit eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Daclatasvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

³ European Assessment report Sovaldi®, 21. November 2013, S. 10.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1:

Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir

Für die aufgeführte Patientengruppe ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Es liegen für diese Patienten keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können.

c) Therapieerfahrene Patienten, Genotyp 1:

Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir (ggf. + Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Unter therapieerfahrenen Patienten werden Patienten verstanden, bei denen eine antivirale Behandlung der chronischen Hepatitis C ohne Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens durchgeführt wurde. Bis zum Inverkehrbringen der Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir im Jahr 2011 stand als antivirale Standardtherapie HCV-Patienten die Kombination aus Peginterferon und Ribavirin zur Verfügung.

Für HCV-Patienten mit einer Genotyp 1 Infektion, die auf eine antivirale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen haben, liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können.

In der Studie AI444040 wurden 41 HCV-Patienten (ohne Zirrhose) untersucht, die auf eine vorausgegangene Behandlung mit einem Proteaseinhibitor-Regime (Boceprevir oder Telaprevir) nicht angesprochen haben.

Gemäß den Empfehlungen der Fachinformation von Daklinza® sollen therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt werden. Bei vorbehandelten Patienten, deren Therapie auch einen NS3/4A-Proteaseinhibitor beinhaltete, ist zu erwägen, die Behandlung auf 24 Wochen zu verlängern. In der Studie AI44040 wurden 21 HCV-Patienten (ohne Zirrhose), die auf eine vorausgegangene Behandlung mit einem Proteaseinhibitor-Regime (Boceprevir oder Telaprevir) nicht angesprochen haben, entsprechend dieser Empfehlung mit Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir über 24 Wochen behandelt.

Diese 21 Patienten erreichten ein SVR 12 von 100 %. Vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose), deren Therapie auch einen Boceprevir oder Telaprevir beinhaltete, können von einer Interferon-freien Behandlung mit Daclatasvir plus Sofosbuvir profitieren.

Aufgrund der fehlenden Aussagekraft der nur geringen Anzahl an Studienpatienten mit einem Versagen auf eine Boceprevir- oder Telaprevir-haltige Triple Therapie sowie fehlender Daten für die Patienten mit Versagen einer Peginterferon/Ribavirin Therapie wird insgesamt für die Gruppe der therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp 1 Infektion der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen.

d) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 3:

Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir + Ribavirin

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 4:

Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir (ggf. + Ribavirin)

Für die aufgeführten Patientengruppen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Es liegen für diese Patienten keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können.

f) Therapienaive Patienten, Genotyp 4:

Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In den randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studien AI444042 und AI444010 wurde Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei der Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei therapienaiven Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) untersucht.

AI444010: In die Studie AI444010 wurden therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 eingeschlossen.

Die Anzahl randomisierter Patienten mit CHC Genotyp 4 in den Studienarmen war gering (Daclatasvir-Arm n = 12; Placebo-Arm n = 6). Der Anteil der Patienten im Daclatasvir-Arm der entsprechend den Vorgaben der Fachinformation bezüglich „Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Daklinza“ über 24 Wochen behandelt wurde, beträgt n = 6.

Die Studie AI444010 ist aufgrund des Studiendesigns und des daraus resultierenden relevanten Anteils von Patienten, für Aussagen zum Zusatznutzen von Daclatasvir ungeeignet.

AI444042: Patienten, die mit HCV-Genotyp 4 infiziert waren, erhielten Daclatasvir (n = 82) oder Placebo (n = 42) plus Peginterferon alfa und Ribavirin über 24 Wochen. Patienten im Daclatasvir-Behandlungsarm, die nicht sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 nicht-nachweisbare HCV-RNA Titer erreicht hatten, und alle Patienten aus dem Placebo-Behandlungsarm wurden weitere 24 Wochen mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt.

Im Behandlungsarm mit Daclatasvir war ein Abbruch wegen ungenügender Wirksamkeit vorgesehen, wenn in Woche 4 ein Breakthrough (bestätigte $> 1 \log_{10}$ Erhöhung über Nadir) oder HCV-RNA \geq LLOQ⁴ nach bestätigter nicht nachweisbarer HCV-RNA während der Behandlung ab Woche 2 auftrat oder zu Woche 12 die HCV-RNA > 1.000 IE/ml oder zu Woche 24 die HCV-RNA ≥ 25 IE/ml betrug. Diese Kriterien weichen nur gering von den Vorgaben in der Fachinformation von Daklinza[®] ab.

⁴ lower limit of quantification (untere Quantifizierungsgrenze).

Im Behandlungsarm der Kontrollgruppe „Placebo plus Peginterferon alfa und Ribavirin“ war ein Behandlungsabbruch wegen ungenügender Wirksamkeit vorgesehen, wenn zu Woche 12 ein frühes virologisches Ansprechens ($< 2 \log_{10}$ Reduktion der HCV-RNA im Vergleich zur Baseline) nicht erreicht wurde oder zu Woche 24 die HCV-RNA ≥ 25 IE/ml betrug. Diese Kriterien basieren auf Studien, die fast ausschließlich bei Patienten mit Genotyp 1 – und nicht mit Genotyp 4 - durchgeführt wurden.

Durch die in der Studie definierten Behandlungsabbruchkriterien kam es bei 28,6 % der Patienten im Kontrollarm zu einem vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation.

Neben den fehlenden Werten für Patienten, die aufgrund der Kriterien zur ungenügenden Wirksamkeit die Behandlung abbrachen, kam es in der Studie zu weiteren fehlenden Werten in der SVR-Auswertung aufgrund anderer Ursachen (z. B. lost to Follow-up). Insgesamt waren die Anteile fehlender Werte in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich hoch. Dabei war der Anteil fehlender Werte (n [%]) im Behandlungsarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie besonders hoch („Daclatasvir + Peginterferon alfa + Ribavirin“: 9 [10,8 %]; „Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin“: 14 [33,3 %]).

Um abzuschätzen, welchen Einfluss die unterschiedlichen Anteile von fehlenden Werten in den beiden Behandlungsarmen haben, wurde die Robustheit des Effekts für den Endpunkt SVR 24 in Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Ersetzungsstrategien bezüglich der fehlenden Werte untersucht. Bei den Sensitivitätsanalysen werden im Interventionsarm mit Daclatasvir alle 83 randomisierte Patienten einbezogen sowie die Behandlungseffekte unter Berücksichtigung der Varianzkorrektur betrachtet.

Dabei werden die Sensitivitätsanalysen, die eine Einbeziehung der Patienten in die Analyse berücksichtigen, die die Studie zwar abgebrochen haben, bei denen die Behandlung selbst aber vollständig war, als relevant angesehen. Bei 0 Patienten im Daclatasvir-Arm und bei 4 der Patienten im Kontrollarm war die Behandlung vollständig. Für diese 4 Patienten lagen HCV-RNA-Messergebnisse 12 oder mehr Wochen nach Behandlungsende vor, deren Ergebnis mit ausreichender Sicherheit für die Bewertung der Response herangezogen werden kann. Demnach ist 1 der 4 Patienten als Responder zu werten, weil die letzte HCV-RNA-Messung einen Messwert unterhalb der Nachweisgrenze ergab. Bei 3 der 4 Patienten lag der Messwert jeweils deutlich oberhalb der Nachweisgrenze, weshalb diese als Nonresponder zu werten sind.

Unter Berücksichtigung dieser Informationen ist das Ergebnis bei der Ersetzungsstrategie „alle Patienten mit fehlenden Werten werden als Responder gewertet“ statistisch signifikant. Als einzig nicht statistisch signifikantes Ergebnis verbleibt die Analyse mit der Ersetzungsstrategie „alle Patienten mit fehlenden Werten im Daclatasvir-Arm werden als Nonresponder gewertet, für den Kontrollarm wird das beobachtete Risiko angenommen“. Diese Analyse stellt allerdings den konservativsten Ansatz dar. Unter Berücksichtigung dieser Ersetzungsstrategien werden die Ergebnisse zum SVR 24 dennoch als ausreichend robust, wenn auch mit hoher Unsicherheit behaftet, angesehen.

Durch die in der Studie definierten Behandlungsabbruchkriterien sowie die im Vergleich zum Kontrollarm insgesamt kürzere Behandlungsdauer im Daclatasvir-Arm sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nur eingeschränkt interpretierbar. Die insgesamt kürzere Beobachtungsdauer im Daclatasvir-Arm wirkt sich zugunsten von Daclatasvir aus. Die häufigeren Therapieabbrüche aufgrund der Behandlungsabbruchkriterien im Kontrollarm wirken zugunsten der Kontrollgruppe.

Die Aussagesicherheit zu den Ergebnissen der Studie AI444042, insbesondere bezogen auf die mögliche Unsicherheit der Ergebnisse zum SVR 24, wird als Anhaltspunkt eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

In der Studie AI444042 traten keine Todesfälle auf.

Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Die Studie AI444042 zeigt für den SVR 24 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Daclatasvir + Peginterferon alfa + Ribavirin.

Unter Berücksichtigung der Patienten, die die Studie zwar abgebrochen haben, bei denen die Behandlung selber aber vollständig war, liegt für den SVR 24 (Referenzwert: ohne Ersetzung fehlender Werte) ein statistisch signifikanter Vorteil für Daclatasvir + Peginterferon alfa + Ribavirin (RR 1,54; KI [1,12; 2,11]; $p = 0,008$) mit einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 30,2 % vor.

Die Sensitivitätsanalyse mit der Ersetzungsstrategie „alle Patienten mit fehlenden Werten werden als Responder gewertet“ ist ebenfalls statistisch signifikant (RR 1,32; KI [1,02; 1,71]; $p = 0,036$; ARR = 21,3 %). Als einzig nicht statistisch signifikantes Ergebnis verbleibt die Analyse mit der Ersetzungsstrategie „alle Patienten mit fehlenden Werten im Daclatasvir-Arm werden als Nonresponder gewertet, für den Kontrollarm wird das beobachtete Risiko angenommen“. Diese Analyse stellt den konservativsten Ansatz dar.

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Nebenwirkungen

Es lagen in der Studie AI444042 keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse vor.

Gesamtbewertung

Für therapienaive Patienten (Genotyp 4) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon alfa + Ribavirin] vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Daclatasvir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3

AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, die sich durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) ergibt.

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen vor. Aufgrund der methodischen Mängel sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Die randomisierte kontrollierte Studie AI444042, die für die Betrachtung dieser Patientengruppe herangezogen wird, weist methodische Mängel auf, die zu unterschiedlich hohen Anteilen fehlender Werte in den beiden Behandlungsarmen führen.

Daraus resultiert eine mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts hinsichtlich des morbiditätsbezogenen Endpunktes SVR. Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt SVR 24, die unterschiedliche Ersetzungsstrategien für die fehlenden Werte beinhalten, zeigen, dass der Effektschätzer überwiegend statistisch signifikant ist. Das einzig nicht statistisch signifikante Ergebnis liegt in der Analyse mit der Ersetzungsstrategie „alle Patienten mit fehlenden Werten im Daclatasvir-Arm werden als Nonresponder gewertet, für den Kontrollarm wird das beobachtete Risiko angenommen“ vor. Diese Analyse stellt allerdings den konservativsten Ansatz dar. Unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen werden die Ergebnisse zum SVR 24 dennoch als ausreichend robust, wenn auch mit hoher Unsicherheit behaftet, angesehen.

Darüber hinaus sind durch die in der Studie definierten Behandlungsabbruchkriterien sowie die im Vergleich zum Kontrollarm insgesamt kürzere Behandlungsdauer im Daclatasvir-Arm die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nur eingeschränkt interpretierbar.

Bezüglich der Aussagesicherheit wird in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen festgestellt.

g) Therapieerfahrene Patienten, Genotyp 4:

Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin

Für die aufgeführte Patientengruppe ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Es liegen für diese Patienten keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können.

Weitere Studien:

ALLY3 (AI444218)

In der ALLY 3 Studie wurden therapienaive und therapieerfahrene HCV-Patienten mit einer Infektion des Genotyp 3 (mit und ohne Zirrhose) mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen untersucht.

Für therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 3 liegt in der Fachinformation von Daklinza® eine Empfehlung bezüglich der Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. Dieses Behandlungsregime wurde in der ALLY 3 Studie nicht untersucht. Die ALLY 3 Studie ist daher für eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patientengruppe nicht geeignet.

Für therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) mit einer Infektion des Genotyp 3 liegt in der Fachinformation von Daklinza® bisher keine Empfehlung bezüglich Behandlungsregime und der Behandlungsdauer vor. Es bleibt abzuwarten, ob die Zulassungsbehörde auf Basis der ALLY 3 eine diesbezügliche Empfehlung für diese Patientengruppe ausspricht. Daher wird die Studie ALLY 3 zum aktuellen Zeitpunkt nicht in der Nutzenbewertung von Daclatasvir berücksichtigt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Auswertungen zur ALLY 3 Studie nicht gemäß den methodischen Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses vor. So beschreibt er weder im Dossier noch in seiner Stellungnahme das Design der ALLY 3 Studie im Detail. Auch Angaben zu Basisdaten der Studienpopulation und zur Operationalisierung der einzelnen Endpunkte stellt der pharmazeutische Unternehmer weder im Dossier noch in der Stellungnahme umfassend dar.

Hinsichtlich der MAIC-Analyse stellt der pharmazeutische Unternehmer keine nachvollziehbare Aufbereitung dieser Analyse zur Verfügung. Es liegen wesentliche Mängel hinsichtlich der Methodik und der Darstellung der Analyse vor. Beispielsweise fehlt eine Suche in Studienregistern, die Suche ist nicht nachvollziehbar dokumentiert (keine Angaben zu Suchoberflächen, keine Oberflächen- und Datenbank-adaptierten Recherchestrategien, keine Auflistung der im Volltext ausgeschlossenen Referenzen mit Ausschlussgründen).

Auch vor diesem Hintergrund sind die in der Stellungnahme nachgereichten Daten nicht hinreichend um eine Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen.

ALLY2 (AI444216)

In der ALLY 2 Studie wurden HCV-Patienten mit einer Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Infektion und einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) eingeschlossen. Es wurde die Kombination von Daclatasvir (30, 60 oder 90 mg) und Sofosbuvir (400 mg) über einen Behandlungszeitraum von 8 oder 12 Wochen untersucht.

Bisher liegt keine Empfehlung bezüglich Behandlungsregime und der Behandlungsdauer für HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion vor. Daher wird die Studie ALLY 2 zum aktuellen Zeitpunkt nicht in der Nutzenbewertung von Daclatasvir berücksichtigt.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Nachgang zur mündlichen Anhörung Auswertungen zur ALLY 2 Studie ein. Insbesondere handelt es sich um ein Initial Data Assessment der Studie AI444216 (ALLY 2). Eine Aufbereitung der Unterlagen gemäß den methodischen Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses liegt nicht vor.

Indirekte Vergleiche werden nicht durchgeführt.

Auch vor diesem Hintergrund sind die in der Stellungnahme nachgereichten Daten nicht hinreichend um eine Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen.

AI444010:

Die Studie AI444010 war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in die therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 eingeschlossen wurden.

Die Fachinformation von Daklinza® enthält für Patienten mit CHC Genotyp 1 keine Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer für die Kombination von Daclatasvir mit Peginterferon + Ribavirin. Daher wird die Studie AI444010 in der Nutzenbewertung von Daclatasvir bezüglich HCV-Patienten mit einer Genotyp 1 Infektion zum aktuellen Zeitpunkt nicht berücksichtigt.

AI444040:

Die Studie AI444040 ist eine mehrarmige, offene, randomisierte Phase II Studie, in der Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin über eine Behandlungsdauer von 12 oder 24 Wochen zur Behandlung einer chronischen Infektion mit HCV (ohne Zirrhose) vom Genotyp 1 (n = 167), 2 (n = 26), oder 3 (n = 18).

Die Fachinformation von Daklinza® enthält für Patienten mit CHC Genotyp 2 (ohne Zirrhose) sowie Genotyp 3 (ohne Zirrhose) keine Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer. Daher wird die Studie AI444040 in der Nutzenbewertung von Daclatasvir bezüglich Patienten mit CHC (ohne Zirrhose) Genotyp 2 und 3 zum aktuellen Zeitpunkt nicht berücksichtigt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Es wird eine relevante GKV-Population von 59.356.023 Versicherten (Erwachsenen)⁵ zugrunde gelegt. Des Weiteren wird den Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgend für die Allgemeinbevölkerung für die chronische Hepatitis C Infektion eine Prävalenzrate von 0,5 % (diagnostizierte und nicht diagnostizierte Fälle) angenommen. Daraus resultiert die Anzahl von 296.780 GKV-Versicherten mit Hepatitis C. Jedoch können nur diagnostizierte Patienten einer Behandlung zugeführt werden.

Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ (für Deutschland) liegen nicht vor. Das Robert-Koch-Institut geht davon aus, dass nur ca. 20-30 % der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind^{6,7}. In der Literatur findet man des Weiteren Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland⁸. Eine Analyse von Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69 %^{9,10} diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierte chronische Hepatitis C Infektion für Deutschland angenommen.

Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen 1, 3 und 4 wurde die Arbeit von Hüppe et al.¹¹ berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; GT 3 - 28,0 %; GT 4 - 3,2 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %, Patienten mit Zirrhose 3,6 %).

Im Beschluss zu Daclatasvir erfolgt eine Betrachtung des Zusatznutzens für Genotyp 1 getrennt nach dem Status „therapieerfahren“ und „therapienaiv“. Hinsichtlich der Verteilung therapieerfahrener und terapienaiver Patienten innerhalb des Genotyp 1 liegen keine repräsentativen Studien vor.

Zum Verhältnis der terapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit Genotyp 1 wurde bereits eine Feststellung in den Beschlüssen zu Boceprevir (Beschlussfassung 01.03.2012) und Telaprevir (Beschlussfassung 29.03.2012) sowie Sofosbuvir (Beschlussfassung 17.07.2014) und Simeprevir (Beschlussfassung 20.11.2014) getroffen.

⁵ Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; [Datenquelle: KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte), Bundesministerium für Gesundheit]. (Berechnungsgrundlage: Jahr 2014)

⁶ ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2009. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008.

⁷ SCHREIER, E. et al.;. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

⁸ CORNBERG, M., et al., S. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int, 31 Suppl 2, 30-60.

⁹ TOMCZAKOWSKI, J., et al.; 2010a. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Poster presented at the ISPOR 13th Annual European Congress Prague.

¹⁰ TOMCZAKOWSKI, J. et al.;. 2010b. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Abstract at the ISPOR13th annual european congress. Value in Health, 13, A440.

¹¹ HÜPPE, D., et al. 2008. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Z Gastroenterol, 46, 34-44.

Der pharmazeutischen Unternehmer diskutiert in dem Dossier keine Herleitung der Patientenzahlen für Genotyp 1 - getrennt nach therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten (unabhängig der Art des vorherigen Therapieversuchs). Eine Änderung der in den Beschlüssen zu Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir und Simeprevir bei HCV-Patienten, Genotyp 1 getroffenen Annahmen wird nicht als notwendig angesehen.

Das vom pharmazeutischen Unternehmer - mit Bezugnahme auf die Dossierbewertung des IQWiG zu dem Wirkstoff Sofosbuvir (Auftrag: A14-05; Stand 29.04.2014) - im Dossier angegebene Verhältnis von 30 % therapie-erfahrenen und 70 % therapie-naiven Patienten wird für den Genotyp 3 übernommen. Für dieses Verhältnis wird jedoch eine große Unsicherheit aufgrund der Heterogenität der Angaben in den zugrunde gelegten Publikationen gesehen.

Im Beschluss zu Daclatasvir findet eine getrennte Betrachtung des Zusatznutzens für therapie-naive und therapie-erfahrene HCV-Patienten vom Genotyp 4 bezüglich der Daclatasvir-haltigen Behandlungsregime statt (die Kombination „Daclatasvir + Peginterferon alfa + Ribavirin“ sowie die Kombination „Daclatasvir + Sofosbuvir (ggf. + Ribavirin“)). Da keine Informationen zur zukünftigen Verteilung der Anwendung der Daclatasvir-haltigen Behandlungsregime vorliegen, erfolgt eine Angabe der Patientenzahlen für „therapie-naive und therapie-erfahrene HCV-Patienten vom Genotyp 4“.

Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Größenordnung diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Angaben möglich sein.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Daklinza® (Wirkstoff: Daclatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Daclatasvir soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virus Infektion erfahrenen Ärzten erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2015).

Dem G-BA sind keine belastbaren Daten bezüglich der Häufigkeit der Anwendung der Behandlungsregime in den Gruppen der therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C bekannt. Eine nach diesem Kriterium gewichtete Kostenberechnung wurde deshalb nicht vorgenommen.

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt. Für Ribavirin wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag gewählt. In der Fachinformation zu Copegus® (Stand: April 2014) wird eine

Dosierungsempfehlung von 1000 mg pro Tag für Personen < 75 kg angegeben. In den Fachinformationen von Rebetol® (Stand: April 2014) oder Ribavirin-ratiopharm (Stand: April 2014) wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von 65 bis 80 kg empfohlen. Eine Dosierung von 1000 mg pro Tag als Berechnungsgrundlage - auch unter Berücksichtigung des Mikrozensus - wird als adäquat angesehen.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet. Die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Behandlungsregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

In den Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie von Daklinza® werden bei der Beschreibung der Therapiedauer Abbruchregeln oder Hinweise für ein frühzeitiges Therapieansprechen formuliert, die eine Bestimmung des HCV-RNA Spiegels erfordern. Die dadurch zusätzlich entstehenden Kosten werden als notwendige GKV-Leistung abgebildet.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 4. Februar 2014, eingegangen am 6. Februar 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. März 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 31. März 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. August 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. September 2014 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsvorfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO für den Wirkstoff Daclatasvir ist der 1. September 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. September 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Daclatasvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Januar 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) 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 des Unterausschusses am 10. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Januar 2015 2. Februar 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken