



Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Glecaprevir/Pibrentasvir

Vom 1. Februar 2018

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekosten	20
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss.....	23
6.	Anhang.....	30
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	30
B.	Bewertungsverfahren	34
1.	Bewertungsgrundlagen.....	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung.....	34
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	34
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
2.2.4	Therapiekosten	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41

5.1	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	41
5.2	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.	63
5.3	Stellungnahme Berufsverband niedergelassener Gastroenterologie.....	79
5.4	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	93
5.5	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH.....	103
5.6	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer.....	110
5.7	Stellungnahme Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.	142
Anlagen		149
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	149
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	168

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 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 folgenden 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Glecaprevir/Pibrentasvir ist der 1. August 2017. 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 31. Juli 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2017 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 Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Glecaprevir/Pibrentasvir 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) gemäß Fachinformation

Maviret® wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 1
Ledipasvir/Sofosbuvir

b) Patienten mit Genotyp 2

b1) Patienten ohne Zirrhose
Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose
Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3
Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4
Ledipasvir/Sofosbuvir

e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5, 6
Ledipasvir/Sofosbuvir

f) Patienten mit Sofosbuvir + Ribavirin Vorbehandlung

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 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 dagegensprechen.

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. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotypen 1 bis 6) stehen Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b (jeweils in Kombination mit Ribavirin oder als Monotherapie) und Ribavirin zur Verfügung. Der Proteaseinhibitor Boceprevir (in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) besitzt eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1. Der Protease-Inhibitor Telaprevir ist nicht mehr im Verkehr. Im Januar 2014 erhielten Sofosbuvir und im Mai 2014 Simeprevir die Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa bzw. Ribavirin (Empfehlungen für Behandlungsregime laut Fachinformationen – Simeprevir: Genotypen 1 und 4; Sofosbuvir: Genotypen 1 bis 6). Im August 2014 erhielt Daclatasvir eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Behandlungsregime – Genotypen 1, 3, 4; in Kombination mit Sofosbuvir, Sofosbuvir plus Ribavirin sowie Peginterferon alfa plus Ribavirin) und im November 2014 die fixe Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsregime – Genotypen 1, 3, 4, 5 oder 6; ggf. in Kombination mit Ribavirin). Im Januar 2015 erhielten Dasabuvir und die fixe Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, Die Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir wurde im Juli 2016 (Behandlungsregime – Genotypen 1 bis 6, ggf. in Kombination mit Ribavirin) zugelassen. Ebenfalls im Juli 2016 wurde die Kombination Elbasvir/Grazoprevir zugelassen (Behandlungsregime – Genotypen 1, 4). Die Kombination Elbasvir/Grazoprevir ist, anders als die Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Velpatasvir/Sofosbuvir, auch bei schwerer Niereninsuffizienz zugelassen.

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

zu 3. Verfahren nach § 35a SGB V:

- Boceprevir (Beschluss vom 01.03.2012)
- Telaprevir (Beschluss vom 29.03.2012)
- Sofosbuvir (Beschluss vom 17.07.2014)
- Simeprevir (Beschluss vom 20.11.2014)
- Daclatasvir (Beschluss vom 19.02.2015)

- Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschluss vom 21.05.2015)
- Dasabuvir (Beschluss vom 16.07.2015)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Beschluss vom 16.07.2015)
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Beschluss vom 05.01.2017)
- Elbasvir/Grazoprevir (Beschluss vom 15.06.2017)

Die Beschlüsse zu Boceprevir und Telaprevir stellen im Ergebnis Hinweise für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest (Boceprevir bzw. Telaprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin, Genotyp 1).

Der Beschluss zu Sofosbuvir stellt im Ergebnis für therapienaive CHC-Patienten vom Genotyp 1 und für Patienten mit einer HCV/humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion (jeweils Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) und für therapienaive/therapieerfahrene HCV-Patienten vom Genotyp 3 (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Für Patienten vom Genotyp 2 stellt der Beschluss für therapienaive einen beträchtlichen und für therapieerfahrene ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.

Der Beschluss zu Simeprevir stellt im Ergebnis einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven sowie therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4) und Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion ohne Zirrhose (jeweils Simeprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) fest.

Der Beschluss zu Daclatasvir zeigt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten ohne Zirrhose (Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten (Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin, Genotyp 4).

Der Beschluss zu Ledipasvir/Sofosbuvir stellt im Ergebnis einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp-4-Infektion (Ledipasvir/Sofosbuvir) fest. Für HCV-Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose liegt bei Genotyp-1-Infektion ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor (Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin); für Patienten mit dekompensierter Zirrhose bei Genotyp-4-Infektion konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Empfehlungen der Behandlungsregime für die Genotypen 5 und 6 sowie für Kombinationstherapien mit Ribavirin wurden erst zeitlich nach der Beschlussfassung in die Fachinformation aufgenommen. Da es sich nicht um Änderungen des Typs 2 nach Anhang 2 Nr. 2 Buchst. a der Verordnung EG/1234/2008 und somit nicht um ein neues Anwendungsgebiet gemäß 5. Kapitel § 2 Abs. 2 S. 1 VerfO handelte, waren diese Therapieregime nicht gesondert zu bewerten.

Die Beschlüsse zu Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir stellen im Ergebnis für therapienaive und therapieerfahrene HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Für therapienaive und therapieerfahrene CHC-Patienten mit Zirrhose (Genotyp 1) und für Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor (jeweils Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ggf. plus Ribavirin). Der Beschluss zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zeigt zudem einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 4; Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin).

Im Beschluss zu Sofosbuvir/Velpatasvir wurden die Patientengruppen HCV-Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose für Genotyp 1 bis 6 betrachtet und die

Patientengruppen HCV-Patienten mit dekompenzierter Zirrhose Genotyp 1 sowie Genotyp 2 bis 6. Es konnte bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 2) gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 3) gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose Genotyp 2 – 6 gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Bei allen anderen Patientengruppen konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden.

Der Beschluss zu Elbasvir/Grazoprevir stellt im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Ledipasvir/ Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (ggf. plus Dasabuvir) für HCV-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1) und keinen Zusatznutzen gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin HCV-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 4) dar.

zu 4. Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus auf der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt ist. In den aktuellen Leitlinien werden Empfehlungen für die seit 2014 zugelassenen „direct-acting antiviral agents“ (DAA) ausgesprochen. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander wird bisher nicht als abgeschlossen angesehen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen.

Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden zum einen diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen festgestellt hat und zum anderen die in der Praxis etablierten Therapieregime.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war die Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir noch in Verkehr. Zwischenzeitlich wurden Arzneimittel, welche die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir enthalten, vom pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen und werden nicht mehr vertrieben. Folglich entfällt die Kombination als Therapieoption in der hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir wie folgt bewertet:

a) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 1

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit Genotyp 2

b1) Patienten ohne Zirrhose

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5, 6

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

f) Patienten mit Sofosbuvir + Ribavirin Vorbehandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Gemäß Fachinformation (Stand Juli 2017) kommt Maviret® für Patienten mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion aller Virusgenotypen in Betracht, einschließlich Patienten, bei denen eine Vortherapie mit Sofosbuvir+Ribavirin versagt hat (Abschnitt 4.2; Tabelle 1).

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgende Studien für die einzelnen Genotypen vorgelegt:

Genotyp 1

ENDURANCE-I, EXPEDITION-I, SURVEYOR-I

Genotyp 2

CERTAIN-II, EXPEDITION-I, SURVEYOR-II

Genotyp 3

ENDURANCE III, SURVEYOR-II

Genotyp 4

EXPEDITION-I, SURVEYOR-I, SURVEYOR-II

Genotypen 5 und 6

EXPEDITION-I, SURVEYOR-I, SURVEYOR-II

Genotypen 1 - 6

CERTAIN-I, EXPEDITION-II, EXPEDITION-IV, MAGELLAN-II

Bei der Studie ENDURANCE-I handelt es sich um eine offene randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie in die 351 therapienaive und vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion ohne oder mit HCV-HIV-Ko-Infektion ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. In der Studie wurden die Patienten entweder 8 Wochen oder 12 Wochen täglich mit Glecaprevir/Pibrentasvir 300 mg/120 mg behandelt. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase. Die laut Fachinformation

empfohlene Behandlungsdauer für Patienten HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose beträgt 8 Wochen, weshalb im Dossier nur der Studienarm mit der 8 wöchigen Behandlungsdauer abgebildet wurde.

Bei der Studie EXPEDITION-I handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV vom Genotyp-1, 2, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten täglich Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg) über eine Dauer von 12 Wochen. Der Follow-up dauerte 24 Wochen. Es wurden 90 HCV-Genotyp-1-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose, 31 HCV-Genotyp-2-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose 16 HCV-Genotyp-4-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen und neun HCV-Genotyp-5- und -6-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Studie betrachtet.

Bei der Studie SURVEYOR-I handelt es sich um eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-II-Studie, in der therapienaive und vorbehandelte erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1, -4-, -5- oder -6- eingeschlossen wurden. Eine kompensierte Zirrhose durfte nur bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion vorliegen. Im Dossier wurde nur die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patientenpopulation (n= 34) der HCV-Genotyp-1-Patienten ohne kompensierte Zirrhose, die über 8 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, dargestellt.

Bei der Studie SURVEYOR-II handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie, in die therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (18-70 Jahre) mit chronischer HCV Infektion vom-Genotyp 2 bis 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Glecaprevir/Pibrentasvir mit oder ohne RBV. Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zu Patienten mit Genotyp-2 und 3 ohne Zirrhose, GT 3 mit kompensierter Zirrhose, Genotyp-4 ohne Zirrhose und Genotyp-5/6 ohne Zirrhose vorgelegt.

Bei der Studie ENDURANCE III handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten des aktiven Vergleichsarm wurden mit Sofosbuvir + Daclatasvir, in den anderen Studienarmen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Nach der Behandlungsphase wurden alle Patienten in eine 24-wöchige Follow-up Phase eingeschlossen. Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zu den zulassungskonform behandelten Patienten dargestellt (8-wöchige Behandlungsdauer).

Bei der Studie CERTAIN-I handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie, in der DAA-vorbehandelte und -naive japanische Patienten mit HCV-Genotyp-1-, -2-, und -3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose untersucht wurden. Die Behandlungsdauer mit Glecaprevir/Pibrentasvir entsprach je nach Zirrhosegrad zwischen 8 und 12 Wochen. In einem Arm wurden Patienten vom HCV-Genotyp 1 mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, in den anderen Studienarmen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Aus dieser Studie wurden die Ergebnisse zu folgenden Patienten im Dossier dargestellt: HCV-Genotyp-1 Patienten mit oder ohne Zirrhose mit oder ohne Nierenfunktionsstörung, HCV-Genotyp-2 Patienten mit kompensierter Zirrhose mit oder ohne Leberfunktionsstörung.

Bei der Studie EXPEDITION-IV handelt es sich um eine einarmige, offene multizentrische Phase-III-Studie in der die Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir über 12 Wochen bei

therapienaiven und vorbehandelten erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1- bis -6- ohne oder mit kompensierter Zirrhose und mit schweren Nierenschäden oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (einschließlich Dialysepatienten) untersucht wurde. HCV-Genotyp-3-infizierte Patienten wurden nur ohne Vorbehandlung zur Studie zugelassen. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase mit Patienten die mindestens eine Dosis der zu untersuchenden Substanz verabreicht bekamen. Aus dieser Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform behandelten Patienten dargestellt: HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=11), HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=4), therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=1) und HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=4).

Bei der Studie Magellan-II handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 (GT 3 nur therapienaiv) mit Leber- oder Nierentransplantation ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden über eine Studiendauer von 12 Wochen ausschließlich mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Aus dieser Studie wurden die Ergebnisse für die Patienten der HCV-Genotypen 1-6 mit oder ohne Zirrhose, die eine Lebertransplantation hatten, dargestellt.

Die Studie EXPEDITION-II ist eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-III-Studie für therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1- bis -6-Patienten mit oder ohne kompensierter Zirrhose und mit HIV-Koinfektion. Es wurden nur Patienten mit stabiler antiretroviraler HIV-1-Therapie (ART), die Rilpivirin, Raltegravir oder Dolutegravir enthielt und Patienten ohne antiretrovirale HIV-1-Behandlung eingeschlossen. In der Behandlungsphase wurden Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen, Patienten mit kompensierter Zirrhose über 12 Wochen (mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Anschließend wurden die Patienten über 24 Wochen weiter beobachtet. Aus dieser Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit behandelten Patienten dargestellt: HCV-Genotyp-1-Patienten ohne (n=87) oder mit kompensierter Zirrhose (n=10), HCV-Genotyp-2-Patienten ohne (n=9) oder mit kompensierter Zirrhose (n=1), HCV-Genotyp-4-Patienten ohne (n=16) oder mit kompensierter Zirrhose (n=1), therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne (n=22) oder mit kompensierter Zirrhose (n=4) und HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose (n=3).

Es folgt eine Betrachtung der jeweiligen Nachweise in den einzelnen Patientengruppen.

- a) Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1,
- b) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2,
- c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3,
- d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4 und
- e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5 6
- f) Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin - Vorbehandlung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweils bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) keine direkt vergleichenden Studien von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte klinische Studie CERTAIN-I zum Vergleich von Glecaprevir/Pibrentasvir versus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) für Fragestellung a) (CHC Genotyp 1) vor. Die Studie besteht aus 2 Substudien, von denen nur die Substudie 1 eine RCT ist. Eingeschlossen wurden japanische Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 1, die bisher keine Therapie erhalten hatten (therapienaiv) oder vorbehandelt waren (therapieerfahren), jedoch nicht mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA, Direct Acting antiviral).

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert jedoch keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator OBV/PTV/r eignen, sodass er auch keinen solchen indirekten Vergleich vorlegt.

Für die Fragestellungen b2), c), d), e) und f) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer für Glecaprevir/Pibrentasvir keine Studie, die sich für die Ableitung eines Zusatznutzens in diesen Patientengruppen eignet.

Zusammenfassend legt der pU damit keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) vor.

b1) Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 2:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber Sofosbuvir/Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene RCT in die therapienaive und therapieerfahrene (jedoch DAA-naive) japanische Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose vom Genotyp 2 eingeschlossen wurden.

In der Studie wurde Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg 1 x täglich), Behandlungsdauer 8 Wochen (N = 90), mit der Kombination Sofosbuvir + Ribavirin (Sofosbuvir 400 mg 1 x täglich + Ribavirin 600-1000 mg 2 x täglich), Behandlungsdauer 12 Wochen (N = 46), verglichen.

In der japanischen Fachinformation werden für Ribavirin deutlich niedrigere Dosierungen als in der deutschen Fachinformation empfohlen. Daher weicht die Dosierung von Ribavirin (in Kombination mit Sofosbuvir) in der Studie CERTAIN-II deutlich von den Dosierungsempfehlungen der deutschen Fachinformation ab. Alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (Sofosbuvir + Ribavirin) wurden unterhalb der in der deutschen Fachinformation empfohlenen Dosierung behandelt, wobei die Abweichungen im Extremfall bis zu 400 mg Ribavirin betragen (siehe Tabelle). Aus den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers gehen darüber hinaus keine Angaben zur Anzahl der

Patientinnen und Patienten im SOF + RBV-Arm der Studie CERTAIN-II in den in der folgenden Tabelle dargestellten 3 Gewichtsgruppen hervor.

	Gewichtsgruppe Dosierung n (%)		
CERTAIN-II	≤ 60 kg KG 600 mg RBV 22 (47,3)	> 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV 19 (41,3)	> 80 kg KG 1000 mg RBV 5 (11,0)
Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG 1000 mg RBV 38 (81,7)		≥ 75 kg KG 1200 mg RBV 8 (18,3)
a: Schätzung des Körpergewichts unter Annahme einer Normalverteilung mit Erwartungswert 61,05 und SD 15,46; N = 46; die Werte für den Erwartungswert und die SD wurden aus den Angaben zum Körpergewicht (Mittelwert, SD) im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II entnommen. KG: Körpergewicht; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gewichtsgruppe; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung			

Tabelle: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen

Nach Schätzung des IQWiG wurden circa 54 % (ca. 25/46) der Patienten mit 400mg Ribavirin weniger behandelt als in der deutschen Fachinformation vorgesehen (siehe Tabelle).

Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese unterschiedlichen Dosierungen nicht nur möglicherweise unterschiedliche pharmakokinetische Voraussetzungen japanischer bzw. deutscher Patienten berücksichtigen, sondern auch pharmakogenetische Unterschiede vorliegen, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ribavirin beeinflussen können, ist eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten vor, um den Einfluss der zu niedrigen Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte abschließend abschätzen zu können.

Die Studie CERTAIN-II wird aufgrund dieser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose mit Genotyp 2 kein Beleg für einen Zusatznutzen.

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 60.264.726 Versicherten² zugrunde gelegt. Des Weiteren wird 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 301.324 GKV-Versicherten mit Hepatitis C. Jedoch können nur diagnostizierte Patienten einer Therapie zugeführt werden.

Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ liegen für Hepatitis C nicht vor. Das Robert-Koch-Institut geht davon aus, dass nur ca. 20–30% der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind.³ In der Literatur findet man Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland.⁴ Eine Analyse der Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69%,⁵ diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierten chronischen Hepatitis-C-Infektionen für Deutschland angenommen. Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen wurde die Arbeit Hüppe et al.⁶ berücksichtigt (Genotyp 1 = 73,8 %, Genotyp 2 = 3,5 %, Genotyp 3 = 18,3 %, Genotyp 4 = 4,2%, Genotypen 5, 6 = 0,5 %). Aus derselben Arbeit ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose von 15,7 %. 3,9% dieser Patienten leiden dabei an einer dekompensierten Zirrhose⁷; dieser Anteil ist von den ermittelten Zahlen zu subtrahieren.

Die Anzahl der mit Ribavirin/Sofosbuvir vorbehandelten Patienten beträgt nach den Angaben des Dossiers 4.431 Patienten.

Für die Genotypen 1 – 6 sind die Anzahlen der diagnostizierten und nicht diagnostizierten Patienten nach Berücksichtigung des Anteils der GKV Versicherten wie folgt:

Genotyp 1: Ca. 73.800 Patienten

Genotyp 2: Ca. 3.500 Patienten

Genotyp 3: Ca. 18.200 Patienten

Genotyp 4: Ca. 4.200 Patienten

Genotyp 5/6: Ca. 500 Patienten

Ca. 4.400 Patienten sind mit Ribavirin + Sofosbuvir vorbehandelt

Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion können 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 Maviret® (Wirkstoff: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Dezember 2017):

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2016. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der Gesetzlichen Krankenversicherung am 1. 7. eines Jahres

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2003. Heft 15: Hepatitis C.

⁴ Cornberg M. et al. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 31; Suppl 2: 30–60.

⁵ Tomeczkowski J. et al. 2010. Risk Scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. *Abstract. Value in Health* 13: A440.

⁶ Hüppe D. et al. 2016. Patienten mit chronischer Hepatitis C vor Einführung der Interferon – freien Therapie in Deutschland. *Z Gastroenterol* 54:740-747.

⁷ Fattovich G. et al. 1997. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study in 384 patients. *Gastroenterology* 112(2):463–472.

Maviret wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C bei Erwachsenen erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/ Jahr
Genotyp 1 ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	8 Wochen	56
Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
0Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Genotyp 2: ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Ribavirin	2 x tägl.	12 Wochen	84

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/ Jahr
	(1 x 2 Tab; 1x 3 Tab.)		
	2 x tägl. (1 x 2 Tab 1x 3 Tab.)	24 Wochen	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 2: mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	12 Wochen	84
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	24 Wochen	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 3: ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	12 Wochen	84
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	24 Wochen	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 3: mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	12 Wochen	84
Ribavirin	2 x tägl. (1 x 2 Tab. 1x 3 Tab.)	24 Wochen	168
Sofosbuvir/Velpatasvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Dauer des Behandlungszyklus	Behandlungstage/ Jahr
Genotyp 4: ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 4: mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Genotyp 5 und 6 ohne Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	1x täglich 1 Tab.	24 Wochen	168
Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Glecaprevir Pibrentasvir			
Genotyp 1,2,4,5,6 ohne Zirrhose	1x täglich 3 Tab.	8 Wochen	56
Genotyp 3 ohne Zirrhose	1x täglich 3 Tab.	16 Wochen	112
Genotyp 1,2,4,5,6 mit Zirrhose	1x täglich 3 Tab.	12 Wochen	84
Genotyp 3 mit Zirrhose	1x täglich 3 Tab.	16 Wochen	112
zweckmäßige Vergleichstherapie			
patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.			

Verbrauch

Der Wirkstoff Ribavirin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung wird ein Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt.⁸ Die Fachinformationen verschiedener Ribavirin-Präparate geben für diese Gewichtsklasse unterschiedliche Dosierungsempfehlungen zwischen 1.000 und 1.200mg pro Tag. Eine Dosierung von 1000mg pro Tag als Berechnungsgrundlage wird als adäquat angesehen. Für Patienten mit Nierenerkrankung anzupassende Dosierungen von Ribavirin werden nicht gesondert dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/Tag	Tabletten/Packung	Dauer des Behandlungszyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch
Genotyp 1 ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	12 Wochen	84
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	8 Wochen	56
Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	24 Wochen	168
Genotyp 2: ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	12 Wochen	84
	400mg	400mg	28	24 Wochen	168
Ribavirin	200mg	1000mg	84/168	12 Wochen	420
	200mg	1000mg	168	24 Wochen	840
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/ 100mg	400/ 100mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 2: mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes					

⁸ Statistisches Bundesamt, Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung 2013.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/Tag	Tabletten/Packung	Dauer des Behandlungszyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch
Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	12 Wochen	84
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	24 Wochen	168
Ribavirin	200mg	1000mg	84/168	12 Wochen	420
Ribavirin	200mg	1000mg	168	24 Wochen	840
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/ 100mg	400/ 100mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 3: ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	12 Wochen	84
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	24 Wochen	168
Ribavirin	200mg	1000mg	84/168	12 Wochen	420
Ribavirin	200mg	1000mg	168	24 Wochen	840
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/ 100mg	400/ 100mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 3: mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 0mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	12 Wochen	84
Sofosbuvir	400mg	400mg	28	24 Wochen	168
Ribavirin	200mg	1000mg	84/168	12 Wochen	420
Ribavirin	200mg	1000mg	168	24 Wochen	840
Sofosbuvir/Velpatasvir	400/ 100mg	400/ 100mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 4: ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	12 Wochen	84

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung/Tag	Tabletten/Packung	Dauer des Behandlungszyklus	Jahresdurchschnittsverbrauch
Genotyp 4: mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	24 Wochen	168
Genotyp 5 und 6 ohne Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	12 Wochen	84
Genotyp 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir/Sofosbuvir	90mg/ 400mg	90mg/ 400mg	28	24 Wochen	168
Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir Pibrentasvir					
Genotyp 1,2,4,5,6 ohne Zirrhose	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	8 Wochen	168
Genotyp 3 ohne Zirrhose	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	16 Wochen	336
Genotyp 1,2,4,5,6 mit Zirrhose	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	12 Wochen	252
Genotyp 3 mit Zirrhose	100mg/ 40mg	300mg/ 120mg	84	16 Wochen	336
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.					

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glecaprevir Pibrentasvir	17.478,72 €	1,77 €		
Vergleichstherapien				
Ledipasvir/Sofosbuvir	17.478,72 €	1,77 €	0 €	17.476,95 €
Sofosbuvir	16.808,56 €	1,77 €	956,67 €	15.850,12 €
Ribavirin (Aurobindo, 200mg, 84 St.)	377,65 €	1,77 €	17,40 €	358,48 €
Ribavirin (Aurobindo, 200mg; 168 St.)	744,29 €	1,77 €	34,80 €	707,72 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	17.478,72 €	1,77 €	0 €	17.476,95 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 28. Juli 2017, eingegangen am 28. Juli 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. März 2017 statt.

Am 31. Juli 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2017 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 Dossiers zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Oktober 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Dezember 2017 statt.

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 23. Januar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	5. Dezember 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Dezember 2017 3. Januar 2018 17. Januar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses‘
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über
die Nut-zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –
Glecaprevir/ Pibrentasvir**

Vom 1. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 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 21. Dezember 2017 (BAnz AT 06.02.2018 B2), wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Glecaprevir/
Pibrentasvir wie folgt ergänzt:**

Glecaprevir/Pibrentasvir

Beschluss vom: 1. Februar 2018

In Kraft getreten am: 1. Februar 2018

BAnz AT 20.02.2018 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2017):

Maviret wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit Genotyp 2

b1) Patienten ohne Zirrhose

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5, 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

f) Patienten mit Sofosbuvir + Ribavirin Vorbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten mit oder ohne Zirrhose mit Genotyp 1

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

b) Patienten mit Genotyp 2

b1) Patienten ohne Zirrhose

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

e) Patienten mit Genotypen 5, 6

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

f) Patienten mit Sofosbuvir + Ribavirin Vorbehandlung

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1

ca. 73.800 Patienten

b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2

ca. 3.500 Patienten

c) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3

ca. 18.200 Patienten

d) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4

ca. 4.200 Patienten

e) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotypen 5, 6

ca.500 Patienten

f) Patienten mit Ribavirin + Sofosbuvir Vorbehandlung

ca.4.400 Patienten

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 Maviret® (Wirkstoff: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Dezember 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf

Maviret wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Therapie	Jahrestherapiekosten
Patientengruppe a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32.964,02 € - 49.446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ledipasvir/Sofosbuvir	34.953,90 € - 104.861,70 €
Patientengruppe b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32.964,02 € - 49.446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sofosbuvir	47.550,36 € - 95.100,72 €
Ribavirin	1.773,92 € - 3.538,60 €
Gesamt: Sofosbuvir plus Ribavirin	49.324,28 € - 98.639,32 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	52.430,85 €
Patientengruppe b1) Genotyp 2: ohne Zirrhose	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32.964,02 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	

Therapie	Jahrestherapiekosten
Sofosbuvir	47.550,36 € - 95.100,72 €
Ribavirin	1.773,92 € - 3.538,60 €
Gesamt: Sofosbuvir + Ribavirin	49.324,28 € - 98.639,32 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	52.430,85 €
Patientengruppe b2) Genotyp 2: mit kompensierter Zirrhose	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	49.446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sofosbuvir	47.550,36 € - 95.100,72 €
Ribavirin	1.773,92 € - 3.538,60 €
Gesamt: Sofosbuvir + Ribavirin	49.324,28 € - 98.639,32 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	52.430,85 €
Patientengruppe c) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32.964,02 € - 49.446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sofosbuvir	47.550,36 € - 95.100,72 €
Ribavirin	1.773,92 € - 3.538,60 €
Sofosbuvir plus Ribavirin	49.324,28 € - 98.639,32 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	52.430,85 €
Patientengruppe d) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32.964,02 € - 49.446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ledipasvir/Sofosbuvir	52.430,85 € - 104.861,70 €
Patientengruppe e) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5, 6	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32.964,02 € - 49.446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ledipasvir/Sofosbuvir	52.430,85 € - 104.861,70 €
Patientengruppe f) Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32.964,02 € - 65.928,04 €
Genotyp 1,2,4,5,6 ohne Zirrhose	32.964,02 €
Genotyp 3 ohne Zirrhose	65.928,04 €
Genotyp 1,2,4,5,6 mit Zirrhose	49.446,03 €
Genotyp 3 mit Zirrhose	65.928,04 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung.	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 20. Februar 2018
BAnz AT 20.02.2018 B5
Seite 1 von 4

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)
Glecaprevir/Pibrentasvir**

Vom 1. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2018 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 21. Dezember 2017 (BAnz AT 06.02.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Glecaprevir/Pibrentasvir wie folgt ergänzt:

Glecaprevir/Pibrentasvir

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2017):

Maviret wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit Genotyp 2

b1) Patienten ohne Zirrhose

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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



- e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5, 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Ledipasvir/Sofosbuvir
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- f) Patienten mit Sofosbuvir + Ribavirin-Vorbehandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Studienergebnisse nach Endpunkten:**
- a) Patienten mit oder ohne Zirrhose mit Genotyp 1
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
- b) Patienten mit Genotyp 2
- b1) Patienten ohne Zirrhose
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
- b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
- c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
- d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
- e) Patienten mit Genotypen 5, 6
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
- f) Patienten mit Sofosbuvir + Ribavirin-Vorbehandlung
Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
- a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1
ca. 73 800 Patienten
- b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2
ca. 3 500 Patienten
- c) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3
ca. 18 200 Patienten
- d) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4
ca. 4 200 Patienten
- e) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotypen 5, 6
ca. 500 Patienten
- f) Patienten mit Ribavirin + Sofosbuvir-Vorbehandlung
ca. 4 400 Patienten
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 Maviret® (Wirkstoff: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Dezember 2017):
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf
Maviret wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C erfahrene Ärzte erfolgen.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Therapie	Jahrestherapiekosten
Patientengruppe a – Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32 964,02 € – 49 446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ledipasvir/Sofosbuvir	34 953,90 € – 104 861,70 €
Patientengruppe b – Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32 964,02 € – 49 446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sofosbuvir	47 550,36 € – 95 100,72 €
Ribavirin	1 773,92 € – 3 538,60 €
Gesamt: Sofosbuvir plus Ribavirin	49 324,28 € – 98 639,32 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	52 430,85 €
Patientengruppe b1 – Genotyp 2: ohne Zirrhose	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32 964,02 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sofosbuvir	47 550,36 € – 95 100,72 €
Ribavirin	1 773,92 € – 3 538,60 €
Gesamt: Sofosbuvir + Ribavirin	49 324,28 € – 98 639,32 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	52 430,85 €
Patientengruppe b2 – Genotyp 2: mit kompensierter Zirrhose	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	49 446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sofosbuvir	47 550,36 € – 95 100,72 €
Ribavirin	1 773,92 € – 3 538,60 €
Gesamt: Sofosbuvir + Ribavirin	49 324,28 € – 98 639,32 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	52 430,85 €
Patientengruppe c – Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32 964,02 € – 49 446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sofosbuvir	47 550,36 € – 95 100,72 €
Ribavirin	1 773,92 € – 3 538,60 €
Sofosbuvir plus Ribavirin	49 324,28 € – 98 639,32 €
Sofosbuvir/Velpatasvir	52 430,85 €
Patientengruppe d – Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32 964,02 € – 49 446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ledipasvir/Sofosbuvir	52 430,85 € – 104 861,70 €



Therapie	Jahrestherapiekosten
Patientengruppe e – Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5, 6	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32 964,02 € – 49 446,03 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ledipasvir/Sofosbuvir	52 430,85 € – 104 861,70 €
Patientengruppe f – Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Glecaprevir/Pibrentasvir	32 964,02 € – 65 928,04 €
Genotyp 1, 2, 4, 5, 6 ohne Zirrhose	32 964,02 €
Genotyp 3 ohne Zirrhose	65 928,04 €
Genotyp 1, 2, 4, 5, 6 mit Zirrhose	49 446,03 €
Genotyp 3 mit Zirrhose	65 928,04 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung.	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Juli 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glecaprevir/Pibrentasvir
- **Handelsname:** Maviret®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische Hepatitis C (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2017
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-08-01-D-301)

- [Modul 1 \(752,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2009/2017-07-28_Modul1_Glecaprevir-Pibrentasvir.pdf)
- [Modul 2 \(602,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2010/2017-07-28_Modul2_Glecaprevir-Pibrentasvir.pdf)
- [Modul 3A \(1,5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2011/2017-07-28_Modul3A_Glecaprevir-Pibrentasvir.pdf)
- [Modul 4A \(9,4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2015/2017-07-28_Modul4A_Glecaprevir-Pibrentasvir.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(16,4 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/303/>

01.11.2017

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen – Genotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6 – ist:

- Genotyp 1: Für Patienten ohne Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin). Für Patienten mit kompensierter Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir.
- Genotyp 2: Für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose die Kombination Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.
- Genotyp 3: Für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose die Kombination Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir.
- Genotyp 4: Für Patienten ohne Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir.
- Genotyp 5: Für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir.
- Genotyp 6: Für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir.

Für Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.

Der G-BA geht davon aus, dass Interferon-basierte Schemata für die Patienten nicht in Frage kommen.

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Stand der Information: August 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(401,2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2016/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-301.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2016/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-301.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2017
- Mündliche Anhörung: 11.12.2017
Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2017 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2017** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Glecaprevir%2FPibrentasvir%20-%202017-08-01-D-301>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glecaprevir/Pibrentasvir - 2017-08-01-D-301*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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. Anlagenverzeichnisses 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 11.12.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.12.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.12.2017 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir**

Stand: 10.12.2017

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.11.2017
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.	14.11.2017
Berufsverband niedergelassener Gastroenterologie	19.11.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2017
Gilead Sciences GmbH	15.11.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.11.2017
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V.	22.11.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Schmidt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
König, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Drechsler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Unnebrink, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.						
Niederau, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Grandt, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Rosien, Hr. Dr. med	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21. November 2017
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (MAVIRET®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 553) von MAVIRET® (Glecaprevir/Pibrentasvir) in der Indikation chronische Hepatitis C (HCV) bei Erwachsenen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Therapeutischer Bedarf in der HCV-Therapie und medizinischer Nutzen von MAVIRET 2. Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin±Interferon Vorbehandlung 3. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 4. Certain-II-Studie (M15-828): „Worst Case“-Szenario-Berechnung der SVR12-Effekte durch das IQWiG 5. Berechnung der Therapiekosten von Ribavirin 6. Einschlusskriterien bei der Studiauswahl hinsichtlich der Vergleichstherapien 	
<p>1) Therapeutischer Bedarf in der HCV-Therapie und medizinischer Nutzen von MAVIRET</p> <p>Interferon (INF)-freie Therapieoptionen sind heute Standard in der Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen. Trotz weitreichender Fortschritte in den letzten Jahren bestand bis zuletzt ein hoher medizinischer Bedarf, da bei bestimmten Patientengruppen bislang:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine zugelassene, INF-freie Therapieoption zu Verfügung stand, 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- unzureichende Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens (Sustained Virological Response: SVR12) erreicht wurden,</p> <p>- lange Therapiedauern (von 12 bis 24 Wochen) notwendig waren und</p> <p>- eine weniger gute Verträglichkeit der Behandlung durch den Einsatz von Ribavirin (RBV) vorlag.</p> <p>Die Therapie mit MAVIRET deckt diesen medizinischen Bedarf in folgender Weise:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erste zugelassene INF-freie Therapieoption für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) in den Genotypen-2, -3, -5 und -6.• Sehr hohe SVR12-Raten bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose für alle HCV-Genotypen, bei schwierig zu behandelnden Patienten (z. B. Genotyp-3-Patienten mit INF+RBV±Sofosbuvir (SOF) oder SOF+RBV Vorbehandlung und/oder kompensierter Zirrhose)• RBV-freie Behandlung aller HCV-Genotypen• Sehr gute Verträglichkeit mit niedrigen Raten an direkt antiviralen Substanz (Direct-acting Antiviral Agent) (DAA)-bezogenen schwerwiegenden Nebenwirkungen (< 0,1% der Patienten) und Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (0,1% der Patienten) (1)• Pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten ohne Zirrhose)• Hohe Resistenzbarriere ohne Notwendigkeit zur Resistenztestung• Optimierter Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie keine Abhängigkeiten der Therapie von Viruslast, Resistenzen, Subgenotypen und Fibrosegrad (F0-F3)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die beschriebenen Vorteile stellen einen direkten medizinischen Nutzen für Patienten und Ärzte dar. Insbesondere die erstmalige Zulassung einer INF-freien Therapieoption für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) in den Genotypen 2, 3, 5 und 6 ist hierbei von hoher medizinischer Bedeutung. Der hohe und teils ungedeckte medizinische Bedarf wurde ebenfalls durch die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency: EMA) bestätigt, die MAVIRET in einem beschleunigten Zulassungsverfahren zuließ.</p>	
<p>2) Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin±Interferon Vorbehandlung</p> <p>Das IQWiG führt in Abschnitt 2.2 auf Seite 10 auf: „<i>Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU dem G-BA größtenteils mit Ausnahme der Festlegung für Sofosbuvir (SOF) + Ribavirin (RBV)-therapieerfahrene Patientinnen und Patienten. Diese Patientenpopulation wird vom pU nicht gesondert betrachtet, sondern unter den Fragestellungen 1 bis 6 ohne Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes subsummiert.</i>“</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) informierte AbbVie am 13. September 2017 schriftlich über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) von MAVIRET bei SOF+RBV vorbehandelten Patienten (2). Da AbbVie erst nach Dossiereinreichung (28. Juli 2017) über die Änderung der zVT informiert wurde, war es nicht möglich, diese Fragestellung im Dossier darzustellen.</p> <p>Der G-BA definiert für SOF+RBV vorbehandelte Patienten die folgende zVT: „<i>Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen (2)</i>“.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus auf der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt ist. In den aktuellen Leitlinien werden Empfehlungen für die seit 2014 zugelassenen „direct-acting antiviral agents“ (DAA) ausgesprochen. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander wird bisher nicht als abgeschlossen angesehen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen.</p> <p>Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von AbbVie gehören zur Gruppe der SOF+RBV vorbehandelten Patienten unter Berücksichtigung der Zulassung von MAVIRET zusätzlich auch Patienten, die mit INF+RBV+SOF vorbehandelt wurden (1). Für Patienten, die eine Vorbehandlung mit INF+RBV (ohne SOF) erhalten haben, gilt die gleiche zVT, wie für die therapienaiven Patienten (3).</p> <p>AbbVie vertritt die Auffassung, dass als zVT für Patienten mit SOF+RBV±INF Vorbehandlung in Genotyp-1, -4, -5 und -6 Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) über 12 Wochen für Patienten ohne kompensierte Zirrhose und über 12 bis 24 Wochen für Patienten mit kompensierter Zirrhose in Frage kommt (3). Eine Kombination von LDV/SOF mit RBV wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 9. März 2017 (2017-B-004) nicht als zweckmäßig angesehen und aus diesem Grund hier nicht berücksichtigt. Das gleiche gilt für den Einsatz von LDV/SOF bei Patienten mit Genotyp-3 mit einer kompensierten Zirrhose oder mit Vorbehandlung. Für diese Patientengruppe konnte ein Zusatznutzen von LDV/SOF nicht belegt werden. Der G-BA hat LDV/SOF nicht als zVT bei diesen Patienten festgelegt (4).</p> <p>Bei Genotyp-2 und -3-Patienten ist eine Behandlung mit Velpatasvir/Sofosbuvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) über 12 Wochen auf Basis der Zulassung möglich und stellt damit eine adäquate zVT für diese Patientengruppe dar (5).</p> <p>Die Kombinationstherapie von Daclatasvir+Sofosbuvir (ggf. mit RBV) über 12 bis 24 Wochen wurde gemäß Fachinformation bei einer geringen Anzahl von Patienten mit SOF/RBV±INF Vorbehandlung. Jedoch ist diese im Patienten mit Genotyp-2 nicht zugelassen (6). Ein Zusatznutzen von Daclatasvir+Sofosbuvir konnte bei Genotyp-3-Patienten gegenüber INF+RBV nicht belegt werden (7). Entsprechend ist diese Option nicht als zVT geeignet. Für die sonstigen verfügbaren Therapieoptionen liegen auf Basis der Fachinformationen keine Studiendaten oder sonstige Dosierungs- bzw.</p>	<p>Vergleichstherapien werden zum einen diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen festgestellt hat und zum anderen die in der Praxis etablierten Therapieregime.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war die Wirkstoff-kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir noch in Verkehr. Zwischenzeitlich wurden Arzneimittel, welche die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir enthalten, vom pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen und werden nicht mehr vertrieben. Folglich entfällt die Kombination als Therapieoption in der hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsempfehlungen zu SOF+RBV vorbehandelten Patienten vor.</p> <p>Persistierende (Kreuz-) Resistenzen gegenüber Sofosbuvir sind bei einem Therapieversagen auf SOF+RBV nach aktuellem Kenntnisstand nicht zu erwarten und sind entsprechend bei der Wahl der Retherapie klinisch nicht relevant (8).</p> <p>Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die patientenindividuelle Therapie liegen zwischen 52.430,85 € und 104.861,70 € in Abhängigkeit vom Genotyp und gegebenenfalls vom Zirrhose-Status. Die Angaben in Tabelle 1 wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15. November 2017) (9).</p> <p>Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie bei</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2018).</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet</p> <p>Studienlage</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgende Studien für die einzelnen Genotypen vorgelegt:</p> <p>Genotyp 1</p> <p>ENDURANCE-I, EXPEDITION-I, SURVEYOR-I</p> <p>Genotyp 2</p>

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SOF+RBV±INF vorbehandelten Patienten (9).			<p>CERTAIN-II, EXPEDITION-I, SURVEYOR-II</p> <p>Genotyp 3</p> <p>ENDURANCE III, SURVEYOR-II</p> <p>Genotyp 4</p> <p>EXPEDITION-I, SURVEYOR-I, SURVEYOR-II</p> <p>Genotypen 5 und 6</p> <p>EXPEDITION-I, SURVEYOR-I, SURVEYOR-II</p> <p>Genotypen 1 - 6</p> <p>CERTAIN-I, EXPEDITION-II, EXPEDITION-IV, MAGELLAN-II</p> <p>Bei der Studie ENDURANCE-I handelt es sich um eine offene randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie in die 351 therapienaive und vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion ohne oder mit HCV-HIV-Ko-Infektion ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. In der Studie wurden die Patienten entweder 8 Wochen oder 12 Wochen täglich mit Glecaprevir/Pibrentasvir 300 mg/120 mg behandelt. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase. Die laut Fachinformation empfohlene Behandlungsdauer für Patienten HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose beträgt 8 Wochen, weshalb im Dossier nur der Studienarm mit der 8 wöchigen Behandlungsdauer abgebildet wurde.</p> <p>Bei der Studie EXPEDITION-I handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV vom</p>
Anwendungsgebiet (Kurzbezeichnung)	Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a	
Patienten mit chronischer Hepatitis C: Genotyp-1, -4, -5 und -6	LDV/SOF	12 Wochen: 52.430,85 € 24 Wochen: 104.861,70 €	
Patienten mit chronischer Hepatitis C: Genotyp-2 und -3	SOF/VEL/VOX	12 Wochen: 62.973,18 €	
Abkürzungen: LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir a: Die Berechnung basiert auf dem Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße. Es wurde für LDV/SOF das günstige Präparat ausgewählt. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient wird am Beispiel einer 12-wöchigen Therapie mit LDV/SOF erklärt. Die Berechnungen für die anderen Behandlungsdauern und Therapien erfolgen analog. Apothekenverkaufspreis pro Packung (17.478,72 €) – Herstellerrabatt (0€) - Apothekenrabatt (1,77€) = 17.476,95 € pro Packung. Für eine 12-Wochen-Therapie werden drei Packungen benötigt, dies ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient von 52.430,85 €			
Evidenzlage zu Patienten mit SOF+RBV±INF Vorbehandlung			

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In acht Studien aus dem Studienprogramm von MAVIRET, in denen Patienten nach deutscher Fachinformation behandelt wurden, waren bzw. sind Patienten mit Sofosbuvir-Vorbehandlung eingeschlossen. Für zwei dieser acht Studien liegen zurzeit keine Ergebnisse vor, da diese Studien andauern. Die abgeschlossene Certain-I Studie (M15-594) ist die einzige randomisierte, kontrollierte Studie. Jedoch enthält diese Studie zwei Arme (Arm C und D), die nicht randomisiert zugeteilt wurden. Bei allen anderen handelt es sich um nicht-randomisiert und/oder nicht-kontrollierte Studien. Insgesamt wurden 65 Patienten mit einer Sofosbuvir-Vorbehandlung in den sechs abgeschlossenen Studien vorbehandelt und davon erhielten 56 Patienten eine zulassungskonforme MAVIRET Behandlung (vgl. Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit SOF+RBV±INF Vorbehandlung im MAVIRET-Studienprogramm</p>					<p>Genotyp-1, 2, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten täglich Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg) über eine Dauer von 12 Wochen. Der Follow-up dauerte 24 Wochen. Es wurden 90 HCV-Genotyp-1-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose, 31 HCV-Genotyp-2-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose 16 HCV-Genotyp-4-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen und neun HCV-Genotyp-5- und -6-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Studie betrachtet.</p> <p>Bei der Studie SURVEYOR-I handelt es sich um eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-II-Studie, in der therapienaive und vorbehandelte erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1, -4-, -5- oder -6- eingeschlossen wurden. Eine kompensierte Zirrhose durfte nur bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion vorliegen. Im Dossier wurde nur die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patientenpopulation (n= 34) der HCV-Genotyp-1-Patienten ohne kompensierte Zirrhose, die über 8 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, dargestellt.</p> <p>Bei der Studie SURVEYOR-II handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie, in die therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (18-70 Jahre) mit chronischer HCV Infektion vom-Genotyp 2 bis 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Glecaprevir/Pibrentasvir mit oder ohne RBV. Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zu Patienten mit Genotyp-2 und 3 ohne Zirrhose, GT 3 mit kompensierter Zirrhose, Genotyp-</p>
Studie ^a	Studienstatus	Studien-design	Studien-population	Anzahl der mit Sofosbuvir vorbehandelten Patienten	
M15-594 (CERTAIN-I)	abgeschlossen (10)	Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie	Therapienaive oder vorbehandelte (mit DAA) Patienten mit HCV-Infektion (GT1-6) ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Eine Studienteilnehmerin (Arm C) war mit Sofosbuvir vorbehandelt. Die Patientin hatte keine Zirrhose. Damit war die Behandlungsdauer nicht zulassungskonform	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie ^a	Studienstatus	Studien-design	Studien-population	Anzahl der mit Sofosbuvir vorbehandelten Patienten	
M13-596 (MAGELLAN-II)	abgeschlossen (11)	Einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie	Therapienaive Patienten mit GT1-GT6-Infektion oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-, GT2-, GT4-, GT5-, GT6-Infektion ohne Zirrhose nach Leber- oder Nierentransplantation	Ein Studienteilnehmer mit einer Lebertransplantation war mit Sofosbuvir vorbehandelt.	<p>4 ohne Zirrhose und Genotyp-5/6 ohne Zirrhose vorgelegt.</p> <p>Bei der Studie ENDURANCE III handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten des aktiven Vergleichsarm wurden mit Sofosbuvir + Daclatasvir, in den anderen Studienarmen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Nach der Behandlungsphase wurden alle Patienten in eine 24-wöchige Follow-up Phase eingeschlossen. Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zu den zulassungskonform behandelten Patienten dargestellt (8-wöchige Behandlungsdauer).</p> <p>Bei der Studie CERTAIN-I handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie, in der DAA-vorbehandelte und -naive japanische Patienten mit HCV-Genotyp-1-, -2-, und -3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose untersucht wurden. Die Behandlungsdauer mit Glecaprevir/Pibrentasvir entsprach je nach Zirrhosegrad zwischen 8 und 12 Wochen. In einem Arm wurden Patienten vom HCV-Genotyp 1 mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, in den anderen Studienarmen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Aus dieser Studie wurden die Ergebnisse zu folgenden Patienten im Dossier dargestellt: HCV-Genotyp-1 Patienten mit oder ohne Zirrhose mit oder ohne Nierenfunktionsstörung, HCV-Genotyp-2 Patienten mit kompensierter Zirrhose mit oder ohne Leberfunktionsstörung.</p> <p>Bei der Studie EXPEDITION-IV handelt es sich um eine einarmige, offene multizentrische Phase-III-Studie in der die</p>
M14-172 (EXPEDITION-I)	abgeschlossen (12)	Einarmige, multizentrische Phase-III-Studie	Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-, GT2-, GT4-, GT5- oder GT6-Infektion mit kompensierter Zirrhose	Elf Studienteilnehmer waren mit Sofosbuvir vorbehandelt.	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie ^a	Studienstatus	Studien-design	Studien-population	Anzahl der mit Sofosbuvir vorbehandelten Patienten	
M14-730 (EXPEDITION-II)	abgeschlossen (13)	Offene, multizentrische Phase-III-Studie	Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-GT6-Infektion mit HIV-Koinfektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Drei Studienteilnehmer waren mit Sofosbuvir vorbehandelt.	Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir über 12 Wochen bei therapienaiven und vorbehandelten erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1- bis -6- ohne oder mit kompensierter Zirrhose und mit schweren Nierenschäden oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (einschließlich Dialysepatienten) untersucht wurde. HCV-Genotyp-3-infizierte Patienten wurden nur ohne Vorbehandlung zur Studie zugelassen. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase mit Patienten die mindestens eine Dosis der zu untersuchenden Substanz verabreicht bekamen. Aus dieser Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform behandelten Patienten dargestellt: HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=11), HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=4), therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=1) und HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=4).
M14-868 (SURVEYOR-II)	abgeschlossen (14)	Randomisierte, offene multizentrische Phase-II/III-Studie	Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT2-, GT3-, GT4-, GT5- oder GT6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	47 Studienteilnehmer waren mit SOF+RBV+INF-vorbehandelt. Alle sieben Patienten in Arm Q wurden nicht zulassungskonform behandelt.	Bei der Studie Magellan-II handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 (GT 3 nur therapienaiv) mit Leber- oder Nierentransplantation ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden über eine Studiendauer von 12 Wochen ausschließlich mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Aus dieser Studie wurden die Ergebnisse für die Patienten der HCV-Genotypen 1-6 mit oder ohne Zirrhose, die eine Lebertransplantation hatten, dargestellt.
M15-462 (EXPEDITION-IV)	abgeschlossen (15)	Offene, multizentrische Phase-III-Studie	Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-6-Infektion mit	Zwei Studienteilnehmer waren mit Sofosbuvir vorbehandelt. Einer der beiden Patienten hatte	Die Studie EXPEDITION-II ist eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-III-Studie für therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1- bis -6-Patienten mit oder ohne kompensierter

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			Nierenfunktionsstörung ohne oder mit kompensierter Zirrhose	keine Zirrhose und wurde nicht zulassungskonform behandelt.	<p>Zirrhose und mit HIV-Koinfektion. Es wurden nur Patienten mit stabiler antiretroviraler HIV-1-Therapie (ART), die Rilpivirin, Raltegravir oder Dolutegravir enthielt und Patienten ohne antiretrovirale HIV-1-Behandlung eingeschlossen. In der Behandlungsphase wurden Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen, Patienten mit kompensierter Zirrhose über 12 Wochen (mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Anschließend wurden die Patienten über 24 Wochen weiter beobachtet. Aus dieser Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit behandelten Patienten dargestellt: HCV-Genotyp-1-Patienten ohne (n=87) oder mit kompensierter Zirrhose (n=10), HCV-Genotyp-2-Patienten ohne (n=9) oder mit kompensierter Zirrhose (n=1), HCV-Genotyp-4-Patienten ohne (n=16) oder mit kompensierter Zirrhose (n=1), therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne (n=22) oder mit kompensierter Zirrhose (n=4) und HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose (n=3).</p> <p>Es folgt eine Betrachtung der jeweiligen Nachweise in den einzelnen Patientengruppen.</p> <p>a) Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1,</p> <p>b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2,</p> <p>c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3,</p> <p>d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4 und</p> <p>e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den</p>
Studie ^a	Studienstatus	Studien-design	Studienpopulation	Anzahl der mit Sofosbuvir vorbehandelten Patienten	
M16-126	Laufend (16)	Offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie	Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT5- oder GT6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Es liegen keine Studienergebnisse vor	
M16-127 (EXPEDITION-V)	Laufend (17)	Offene, multizentrische Phase-IIIb-Studie	Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-GT6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose und Nierenfunktionsstörung	Es liegen keine Studienergebnisse vor	
Abkürzungen: DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: chronische Hepatitis-C; INF: Interferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>a: Die Liste enthält nur Studien, in denen MAVIRET in mindestens einem Arm nach deutscher Fachinformation eingesetzt wird/wurde. Damit entfällt eine Darstellung der Studie M13-583 (ENDURANCE-IV), M15-464 (ENDURANCE-II) und M16-135, da die Behandlungsdauer von MAVIRET nicht zulassungskonform war. In der Studie M16-439 wurden nur Patienten mit einer NS5A+Sofosbuvir+Ribavirin-Vorbehandlung eingeschlossen. Diese Population entspricht nicht der Zulassung von MAVIRET, sodass die Studie in dieser Tabelle nicht dargestellt wird.</p> <p>Diese Übersicht zeigt, dass keine randomisierten, kontrollierten Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (einer patienten-individuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes) für SOF+RBV±INF vorbehandelte Patienten vorliegen oder zurzeit durchgeführt werden. Da eine Behandlung mit INF+RBV±SOF nicht mehr als Therapiestandard in der Mehrheit der HCV-Patienten anzusehen ist (8), wird mit einer rückläufigen Anzahl von Patienten mit dieser Vorbehandlung gerechnet. Aus diesem Grund sind keine weiteren Studien in dieser Patientenpopulation für die Zukunft geplant.</p> <p>Aus den Subgruppen-Ergebnissen nach Vorbehandlungsstatus, die in Modul 4A Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt sind, lassen sich keine Unterschiede bei der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen therapienaiven und vorbehandelten Patienten erkennen.</p> <p><u>Zusatznutzen von Patienten mit SOF+RBV±INF Vorbehandlung</u> Nach Auffassung von AbbVie kann bei Patienten mit SOF+RBV±INF Vorbehandlung der Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht belegt werden.</p>	<p>Genotypen 5 6</p> <p>f) Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin - Vorbehandlung</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweils bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) keine direkt vergleichenden Studien von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte klinische Studie CERTAIN-I zum Vergleich von Glecaprevir/Pibrentasvir versus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) für Fragestellung a) (CHC Genotyp 1) vor. Die Studie besteht aus 2 Substudien, von denen nur die Substudie 1 eine RCT ist. Eingeschlossen wurden japanische Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 1, die bisher keine Therapie erhalten hatten (therapienaiv) oder vorbehandelt waren (therapieerfahren), jedoch nicht mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA, Direct Acting antiviral).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert jedoch keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brückenkompator OBV/PTV/r eignen, sodass er auch keinen solchen indirekten Vergleich vorlegt.</p> <p>Für die Fragestellungen b2), c), d), e) und f) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer für Glecaprevir/Pibrentasvir keine Studie, die sich für die Ableitung eines Zusatznutzens in diesen Patientengruppen eignet.</p> <p>Zusammenfassend legt der pU damit keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) vor.</p>
<p>3) Anzahl der Patienten in der Zielpopulation</p> <p>In Abschnitt 3.1.3 auf Seite 28f bewertet das IQWiG die Berechnung der Patientenzahlen. Es merkt dabei zusammengefasst u. A. die folgenden Punkte an:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es gebe Unklarheiten hinsichtlich der Methodik der Datenanalyse aus der QuintilesIMS LRx-Datenbank und dem Adelphi HCV Market Tracker - Die Anzahl der jährlich behandelten Patienten für die Jahre 2014 bis 2017 erscheine zu hoch - Der Anteil der vorbehandelten Patienten sei zu niedrig im Vergleich zu den Annahmen des Robert-Koch-Institutes (RKI) <p>Generell steht für die Bestimmung der Zielpopulation von MAVIRET eine limitierte Anzahl an Informationsquellen zur Verfügung. AbbVie hat aus diesem Grund zwei Auswertungen einmal von Patientenakten (Adelphi HCV Market Tracker) sowie von Apothekenabgabedaten der QuintilesIMS LRx-Datenbank als Referenzen herangezogen.</p> <p>In Modul 3A des MAVIRET Dossiers wurde eine Auswertung von Patienten-</p>	<p>Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ liegen für Hepatitis C nicht vor. Das Robert-Koch-Institut geht davon aus, dass nur ca. 20–30% der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind. In der Literatur findet man Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland. Eine Analyse der Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69%, diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierten chronischen Hepatitis-C-Infektionen für Deutschland angenommen. Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen wurde die Arbeit Hüppe et al. berücksichtigt (Genotyp 1 = 73,8 %, Genotyp 2 = 3,5 %, Genotyp 3 = 18,3 %, Genotyp 4 = 4,2%, Genotypen 5, 6 = 0,5 %). Aus derselben Arbeit ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose von 15,7 %. 3,9% dieser Patienten leiden dabei an einer dekompensierten Zirrhose ; dieser Anteil ist von den ermittelten Zahlen zu subtrahieren.</p> <p>Die Anzahl der mit Ribavirin/Sofosbuvir vorbehandelten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>daten zur Schätzung des Anteils der Patienten mit einer INF+RBV±SOF und RBV+SOF-Vorbehandlung verwendet. Bei dieser Auswertung wurden deutschlandweit 129 Ärzte im Rahmen einer Marktforschungsstudie befragt, die Patienten mit chronischer Hepatitis C behandelt haben und gebeten, detaillierte Informationen über zehn ihrer Patienten hinsichtlich verschiedener Charakteristika und u.a. auch der Art der Vorbehandlung und HCV-Therapie abzugeben. Von den 129 Ärzten wurden insgesamt 1.180 individuelle Patientenakten im Zeitraum von März 2017 (Welle 1/2017) bis Juni 2017 (Zwischenauswertung Welle 2/2017) ausgefüllt. Es handelt sich damit um eine Querschnittsauswertung, die vollständig anonymisiert erfolgt ist. Nach Auffassung von AbbVie handelt es sich bei dieser Marktforschungsstudie um eine Möglichkeit, einen Blick auf die aktuelle Patientenpopulation der Ärzte zu werfen. Im Erhebungszeitraum wurden 62 Allgemeinmediziner/Suchtmediziner/Internisten, 45 Gastroenterologen/Hepatologen und 22 Infektiologen aus dem niedergelassenen Bereich sowie Ambulanzen und Kliniken aus dem gesamten Bundesgebiet befragt.</p> <p>Die Schätzung der erfolgreich behandelten Patienten in Deutschland basiert auf Apothekenabgabedaten der QuintilesIMS LRx-Datenbank. Die Datenbank IMS@LRx von IMS HEALTH liefert anonymisierte Behandlungs-orientierte Verordnungsinformationen. IMS@LRx erfasst eingelöste GKV-Rezepte und stellt arztübergreifende und apothekenübergreifende Therapie- und Behandlungsverläufe aus dem Versorgungsalltag tagesgenau und longitudinal dar. Die im Dossier verwendete Auswertung stammte vom Januar 2017. Der Analysezeitraum beinhaltet Daten aus den Jahren 2014 bis 2016. Die LRx-Datenbank umfasst ca. 60% der abgerechneten GKV-Rezepte. Die in der Datenbank enthaltenen Apothekenabgabedaten wurden auf den Gesamtmarkt auf Basis der IMS Datenbank Pharmascope mit einer nahezu vollständigen GKV Marktabdeckung mittels der Summe der Packungen extrapoliert. Da die Datenbank mehr als 50% des deutschen Marktes abgedeckt, wird</p>	<p>Patienten beträgt nach den Angaben des Dossiers 4.431 Patienten.</p> <p>Für die Genotypen 1 – 6 sind die Anzahlen der diagnostizierten und nicht diagnostizierten Patienten nach Berücksichtigung des Anteils der GKV Versicherten wie folgt:</p> <p>Genotyp 1: Ca. 73.800 Patienten Genotyp 2: Ca. 3.500 Patienten Genotyp 3: Ca. 18.200 Patienten Genotyp 4: Ca. 4.200 Patienten Genotyp 5/6: Ca. 500 Patienten</p> <p>Ca. 4.400 Patienten sind mit Ribavirin + Sofosbuvir vorbehandelt</p> <p>Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion können sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Angaben möglich sein.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angenommen, dass die Ergebnisse repräsentativ für den gesamten deutschen Markt sind.</p> <p>Die Annahmen des IQWiG zur Anzahl der behandelten (2014: ca. 7.000 behandelte Patientinnen und Patienten; 2015: ca. 20.100 behandelte Patientinnen und Patienten; 2016: ca. 13.200 behandelte Patientinnen und Patienten) stammen aus dem Epidemiologischen Bulletin Nr. 30 des RKI von 2017 (18). Das RKI zitiert zu diesem Thema eine Auswertung von Schmidt et al. Zur Beurteilung der verwendeten Analysemethodik wird der Abstract der Publikation herangezogen, da das zitierte Poster nicht vorliegt. Zur Schätzung der Anzahl der behandelten HCV-Patienten in Deutschland wurden Verschreibungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung, welche durch Insight Health™ zur Verfügung gestellt wurden, mit der in Leitlinienempfohlenen Behandlungsdauer verglichen. Dabei werden DAA Kombinationstherapien berücksichtigt und nicht eine Kombinationstherapie aus INF+RBV (19).</p> <p>In der Auswertung der QuintilesIMS wurden auch reine INF-basierte Therapien berücksichtigt. Diese unterschiedliche Annahme kann eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse sein.</p> <p>Das Verhältnis von HCV-therapienaiven und vorbehandelten Patienten in Deutschland hat sich in den letzten Jahren sehr stark verändert. Eine Auswertung von Patientenfällen aus einem Behandlungszentrum in Norddeutschland zeigt exemplarisch auf, dass im Zeitraum vom 15. Juni 2014 bis zum 15. März 2017 1.238 Patienten mit HCV behandelt wurden und von diesen 32,3% (n=400) bereits eine Vorbehandlung erhalten haben. Die Autoren illustrieren dabei, dass der Anteil der Patienten mit Vorbehandlung seit 2014 jedes Jahr kontinuierlich und in hohem Ausmaße abgenommen hat (20). Dies unterstreicht den zugrundeliegenden Trend.</p> <p>AbbVie geht weiterhin, wie im Dossier erläutert, davon aus, dass aufgrund der</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohen SVR12 Raten, die unter den aktuellen HCV-Therapien erreicht werden können, und rückläufigen Neuerkrankungsraten, die Anzahl der 2017 behandelten Patienten unter der des Vorjahres liegt (n=17.445) und sich dieser Trend in Zukunft fortsetzen wird.</p>	
<p>4) Certain-II-Studie (M15-828): „Worst Case“-Szenario-Berechnung der SVR12-Effekte durch das IQWiG</p> <p>Die vom IQWiG durchgeführte Worst-Case Sensitivitätsanalyse zur SVR12 in Abschnitt 2.4.1 auf Seite 15 bestätigt, dass es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass die Kombinationstherapie von SOF+RBV einer Therapie mit MAVIRET überlegen ist. Es ist zu berücksichtigen, dass das Sicherheitsprofil von MAVIRET in der Certain-II Studie statistisch signifikant niedrigere Raten für die Endpunkte Gesamtrate aller Nebenwirkungen und Anämie gegenüber SOF+RBV aufweist. Da Anämien bei der Therapie mit SOF+RBV durch RBV verursacht werden und RBV in dieser Studie niedriger als in der deutschen Fachinformation dosiert wurde, würde eine Sensitivitätsanalyse bezüglich dieses Endpunktes ebenfalls keinen Anhaltspunkt aufzeigen, dass die zVT der Therapie mit MAVIRET überlegen wäre.</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene RCT in die therapienaive und therapieerfahrene (jedoch DAA-naive) japanische Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose vom Genotyp 2 eingeschlossen wurden.</p> <p>In der Studie wurde Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg 1 x täglich), Behandlungsdauer 8 Wochen (N = 90), mit der Kombination Sofosbuvir + Ribavirin (Sofosbuvir 400 mg 1 x täglich + Ribavirin 600-1000 mg 2 x täglich), Behandlungsdauer 12 Wochen (N = 46), verglichen. Nach Schätzung des IQWiG wurden circa 54 % (ca. 25/46) der Patienten mit 400mg Ribavirin weniger behandelt als in der deutschen Fachinformation vorgesehen (siehe Tabelle).</p> <p>Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese unterschiedlichen Dosierungen nicht nur möglicherweise unterschiedliche pharmakokinetische Voraussetzungen japanischer bzw. deutscher Patienten berücksichtigen, sondern auch pharmakogenetische Unterschiede vorliegen, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ribavirin beeinflussen können, ist eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten vor, um den Einfluss der zu niedrigen Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte abschließend abschätzen zu können.</p> <p>Die Studie CERTAIN-II wird aufgrund dieser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
<p>5) Berechnung der Therapiekosten von Ribavirin</p> <p>In Abschnitt 3.2.2 auf Seite 20 bewertet das IQWiG den Arzneimittelverbrauch der zVT: „Der pU geht von einem Durchschnittsgewicht von 76,3 kg und einer Dosierung von Ribavirin mit 1.000 mg aus. Laut Fachinformation Rebetol sollen jedoch 1.200 mg Ribavirin bei einem Körpergewicht von > 75 kg täglich verabreicht werden.“</p> <p>Die Berechnung des Arzneimittelverbrauchs von RBV im MAVIRET Dossier wurde in Anlehnung an die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von SOF/VEL erstellt. Darin ist der G-BA von einer 1.000mg RBV-Dosierung bei einem Durchschnittsgewicht von über 76kg ausgegangen (21).</p> <p>Dies stellt ein konservatives Vorgehen dar und führt zu den minimalen Therapiekosten für die zVT, während das IQWiG die maximalen Therapiekosten basierend auf dem Durchschnittsgewicht bestimmt hat.</p>	<p>Der Wirkstoff Ribavirin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung wird ein Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Die Fachinformationen verschiedener Ribavirin-Präparate geben für diese Gewichtsklasse unterschiedliche Dosierungsempfehlungen zwischen 1.000 und 1.200mg pro Tag. Eine Dosierung von 1000mg pro Tag als Berechnungsgrundlage wird als adäquat angesehen.</p>
<p>6) Einschlusskriterien bei der Studiauswahl hinsichtlich der Vergleichstherapien</p> <p>Auf Seite 19 in Abschnitt 2.7.2.1 der IQWiG Nutzenbewertung führt das Institut auf:</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene RCT in die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Bei der Definition des Einschlusskriteriums zur Vergleichstherapie fehlt der Hinweis auf eine zulassungskonforme Anwendung von RBV gemäß der deutschen Fachinformation. [...]</p> <p>Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 3 benennt der pU zur Selektion von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als Einschlusskriterium für die Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie und somit eine Therapie, die nicht seiner eigenen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da weder für einen direkten noch für einen indirekten adjustierten Vergleich geeignete RCT vorliegen.“</p> <p>Bei den Einschlusskriterien zur Vergleichstherapie wurde eine Einschränkung auf die zulassungskonforme Anwendung von RBV gemäß der deutschen Fachinformation nicht vorgenommen, um eine sensitivere Suche durchzuführen. Dies begründet sich darin, dass bekannt ist, dass in Deutschland RBV häufig in einer niedrigeren Dosierung als in der Fachinformation festgelegt eingesetzt wird (22).</p> <p>Die Angaben zur zVT bei vorbehandelten HCV-Patienten mit Genotyp 3 (Fragestellung 3.3.) ist in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-10 in Modul 4-A versehentlich als patientenindividuelle Therapie bezeichnet. Die Treffer der Studienrecherche wurden wie in Tabelle 4-8 von Modul 4A aufgeführt nach der vom G-BA für diese Patientengruppe festgelegten zVT (SOF+RBV oder SOF/VEL) durchsucht.</p>	<p>therapienaive und therapieerfahrene (jedoch DAA-naive) japanische Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose vom Genotyp 2 eingeschlossen wurden.</p> <p>In der Studie wurde Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg 1 x täglich), Behandlungsdauer 8 Wochen (N = 90), mit der Kombination Sofosbuvir + Ribavirin (Sofosbuvir 400 mg 1 x täglich + Ribavirin 600-1000 mg 2 x täglich), Behandlungsdauer 12 Wochen (N = 46), verglichen.</p> <p>In der japanischen Fachinformation werden für Ribavirin deutlich niedrigere Dosierungen als in der deutschen Fachinformation empfohlen. Daher weicht die Dosierung von Ribavirin (in Kombination mit Sofosbuvir) in der Studie CERTAIN-II deutlich von den Dosierungsempfehlungen der deutschen Fachinformation ab. Alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (Sofosbuvir + Ribavirin) wurden unterhalb der in der deutschen Fachinformation empfohlenen Dosierung behandelt, wobei die Abweichungen im Extremfall bis zu 400 mg Ribavirin betragen.</p> <p>Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese unterschiedlichen Dosierungen nicht nur möglicherweise unterschiedliche pharmakokinetische Voraussetzungen japanischer bzw. deutscher Patienten berücksichtigen, sondern auch pharmakogenetische Unterschiede vorliegen, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ribavirin beeinflussen können, ist eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. AbbVie Ltd. Fachinformation MAVIRET® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: Juli 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Anpassung der zwechmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2017-B-004 / Dossier 2017-08-01-D-301. Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. September 2017.
3. Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: Juli 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-004. April 2017.
5. Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand: Juli 2017.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Daklinza® Filmtabletten. Stand: Februar 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Daclatasvir 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2184/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_BAnz.pdf. [Zugriffsdatum: 20.11.2017].
8. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2016. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
9. Lauer-Taxe online. 2017. Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>. [Zugriffsdatum: 15.11.2017].
10. ClinicalTrials.gov. NCT02707952 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-1). 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
11. ClinicalTrials.gov. NCT02692703 - Titel: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus (MAGELLAN-2). 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692703>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
12. ClinicalTrials.gov. NCT02642432 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1). 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642432>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].

13. ClinicalTrials.gov. NCT02738138 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2). 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738138>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
14. ClinicalTrials.gov. NCT02243293 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without RBV in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection. 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243293>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
15. ClinicalTrials.gov. NCT02651194 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally Impaired Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection (EXPEDITION-4). 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651194>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
16. ClinicalTrials.gov. NCT02966795 - Titel: A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. 2017. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02966795>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
17. ClinicalTrials.gov. NCT03069365 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment (Expedition-5). 2017. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069365>. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
18. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Hepatitis C im Jahr 2016. 2017. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/30_17.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriffsdatum: 17.11.2017].
19. Schmidt D, Kollan C, et al. Treatment reality of chronic hepatitis C infection in Germany. Updated analyses from drug prescription data, 2010-2016. 8. Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress. 14. bis 17. Juni 2017, Salzburg.
20. Petersen J, Wursthorn K, et al. Strong decrease of patients with advanced liver disease and more adherence problems to HCV therapy as DAA regimes enter third year of existence in Germany. The International Liver Congress. EASL; Amsterdam, The Netherlands 2017.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_2016-07-15-D-247_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 13.11.2017].
22. Welzel TM, P B, et al. Real-World Data on the use of Ribavirin with Ombitasvir/Paritaprevir/R with or without Dasabuvir in HCV Genotype 1 or 4-Infected Patients from the German Hepatitis C Registry. J Hepatol. 2016;64:S826.

5.2 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.

Datum	10.11.2017
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. DGVS Olivaer Platz 7 10707 Berlin Tel.: 030-31 98 31 5000 E-Mail: info@dgvs.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den vergangenen 3-4 Jahren sind mehrere neue DAA (Direkt Antivirale Agentien) bzw. DAA-Kombinationen zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) zugelassen worden. Dies hat die Therapie der CHC revolutioniert. Heute bilden DDA-Therapien ohne Interferon (IFN) und Ribavirin (RBV) den Standard zur Behandlung der CHC. Sie erzielen hohe Heilungsraten (SVR12 von > 95%) und sind gut verträglich (1-2).</p> <p>Die rasche Entwicklung der neuen DAA mit Heilungsraten von > 95 % bedeutet auch, dass viele pharmazeutische Unternehmer (pU) Studien ohne Vergleichsgruppen durchgeführt haben oder aber historische Vergleichsgruppen wählten. Dies gilt auch für das Studienprogramm zur Kombinationstherapie mit Glecaprevir und Pibrentasvir (im folgenden G/P genannt). Das Studienprogramm ist ausführlich in den Unterlagen enthalten, die der pU (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) dem GBA und IQWiG vorgelegt hat (3-6). In diesem Studienprorammm gibt es nur eine randomisierte kontrollierte Studie zum Genotyp 2 (Studie M15-828; CERTAIN-II), die eine entsprechende Vergleichsgruppe (Sofosbuvir + RBV) beinhaltet (7-8). In dieser Studie waren die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) und die Zahl der Anämien in der G/P-</p>	<p>Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus auf der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt ist. In den aktuellen Leitlinien werden Empfehlungen für die seit 2014 zugelassenen „direct-acting antiviral agents“ (DAA) ausgesprochen. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander wird bisher nicht als abgeschlossen angesehen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen.</p> <p>Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden zum einen diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gruppe deutlich und signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (8). Diese Unterschiede sind dadurch zu erklären, dass die Vergleichstherapie RBV beinhaltete. Es ist hinlänglich bekannt, dass RBV mit einem Anämierisiko assoziiert ist, so dass man in der klinischen Praxis auf dieses Medikament lieber verzichtet (1-2). Alle seit 2014 zugelassenen DAA einschließlich des G/P sind hingegen nicht mit dem Risiko einer Anämie assoziiert. In den deutschen und europäischen HCV-Leitlinien wird deshalb auch empfohlen, bei gleicher Wirksamkeit eine RBV-freie Therapie zu bevorzugen (1-2). Alle anderen Studien zum G/P sind ohne eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) durchgeführt worden. Die Ergebnisse zeigen, dass dies auch nicht erforderlich war, da die G/P-Therapie in allen untersuchten Patientengruppen zu einer sehr hohen Heilungsrate führte und gut verträglich war (3-6).</p> <p>Trotz der großen Fortschritte durch die Zulassung neuer DAA konnte bisher ein Teil der Patienten mit CHC nicht oder nicht befriedigend behandelt werden, da keine IFN- bzw. RBV-freien Behandlungsmöglichkeiten zugelassen waren. Hierzu gehörten insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialyse und Infektion mit den Genotypen 2, 3, 5 und 6. HCV-infizierte Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Stadien CKD 4-5; GFR < 30 ml/min) haben eine besonders schlechte Prognose (9-21). Die HCV-</p>	<p>Zusatznutzen festgestellt hat und zum anderen die in der Praxis etablierten Therapieregime.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Infektion ist bei CKD 4-5 Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich gehäuft; sie beträgt in Deutschland bei Dialysepatienten etwa 7 % und liegt in anderen Ländern noch deutlich darüber (21-27). Die HCV-Infektion verschlechtert die Lebenserwartung bei CKD 4-5-Patienten, bei Dialysepatienten und bei Nierentransplantierten gegenüber denen ohne HCV-Infektion (9-21). Zudem reduziert die Hepatitis C das Überleben des Transplantats (16-17,20). Die Dialyse von Hepatitis C-Patienten ist zudem ein infektiologisches Problem, da nosokomiale Infektionen im Dialysetting mehrfach beschrieben wurden (24-28). Bei Patienten mit CKD 4-5 und bei Dialysepatienten mit HCV-Infektion besteht deshalb ein besonders großes Bedürfnis für eine HCV-Elimination (29); in den amerikanischen HCV-Leitlinien 2016 ist die Gruppe der HCV-infizierten Patienten mit ausgeprägter chronischer Niereninsuffizienz (CKD 4-5) deshalb als „Unique Patient Population“ benannt (64). Bis Ende 2016 waren die Therapieoptionen bei CKD 4-5 sehr begrenzt (1,30).</p> <p>Nach Zulassung und Fachinformation ist nun bei Patienten mit jeglichem Grad einer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (31). Insgesamt waren die Veränderungen der AUC von Glecaprevir und Pibrentasvir bei G/P-Exposition von Patienten mit CHC und schwerer Nierenfunktionsstörung (mit oder ohne Dialyse) klinisch nicht signifikant</p>	<p>Betrachtung der jeweiligen Nachweise in den einzelnen Patientengruppen.</p> <p>a) Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1,</p> <p>b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2,</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(31). Die Wirksamkeit und Sicherheit von G/P wurde bei 104 Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (Stadium 4 oder 5, einschließlich Dialysepatienten) und einer CHC vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) untersucht (3-7). Von den CHC-Patienten mit Genotyp 1-, 2-, 4-, 5-, oder 6 und terminaler Nierenfunktionsstörung, die in die Studie EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, wiesen 97,8 % (91/93) eine SVR12 und keiner ein virologisches Versagen nach 12-wöchiger Therapie mit G/P auf (3-7). Von den mit Genotyp 3 infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in die Studie EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, erreichten 100 % (11/11) eine SVR12 (3-7). Weitere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurden in der Studie M15-594 (CERTAIN-I) untersucht. Hier handelte es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie, in der DAA-vorbehandelte und -naive japanische Patienten mit Genotyp 1, 2 und 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose untersucht wurden (3-7). Im Arm D wurden insgesamt 12 Genotyp 1- und 2-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung über 8 Wochen mit G/P behandelt. In dieser Studie (M15-594; CERTAIN-I, Arm D) zeigten 12 von 12 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörungen eine SVR12 (100%) (3-7). Die Bewertung dieser Daten führte dazu, dass sich die Zulassung für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialyse nicht von denen ohne Nierenerkrankung unterscheidet</p>	<p>c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3, d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4 und e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5 6 f) Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin - Vorbehandlung</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweils bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) keine direkt vergleichenden Studien von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte klinische Studie</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(31). Bisher gab es zudem für Patienten mit den Genotypen 2, 3, 4, 5 und 6 keine Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 8 Wochen 1-2). Dies betrifft auch die Genotyp 1-Patienten mit einer HCV-RNA > 2 Mio. IU/ml (32). In einigen der vom GBA/IQWiG vorgegebenen zVT (8) musste die zVT zudem bis zu 24 Wochen verabreicht werden und es war teilweise die zusätzliche Gabe von RBV erforderlich (8).</p> <p>Für die Mehrzahl der Patienten ist nun eine nur 8-wöchige Therapie mit G/P ohne IFN und ohne RBV ausreichend (31). Dies gilt für alle Genotypen und auch für Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz.</p> <p>Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen mehrerer Phase II- und Phase III-Studien, die der pU (AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG) vorgelegt hat (3-6). In das Studienprogramm wurden mehr als 2.000 Patienten mit CHC eingeschlossen. Hierzu gehörten die Patienten mit den Genotypen 1-6, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und Dialyse, Patienten nach Leber- und Nierentransplantation, Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit HIV/HCV-Co-Infektion und Patienten mit verschiedenen erfolglosen antiviralen Vorbehandlungen.</p> <p>Die Ergebnisse zeigen, dass die Gabe von G/P über nur 8 Wochen bei nicht zirrhotischen, therapienaiven und vorbehandelten Patienten zu</p>	<p>CERTAIN-I zum Vergleich von Glecaprevir/Pibrentasvir versus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) für Fragestellung a) (CHC Genotyp 1) vor. Die Studie besteht aus 2 Substudien, von denen nur die Substudie 1 eine RCT ist. Eingeschlossen wurden japanische Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 1, die bisher keine Therapie erhalten hatten (therapienaiv) oder vorbehandelt waren (therapieerfahren), jedoch nicht mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA, Direct Acting antiviral).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert jedoch keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator OBV/PTV/r eignen, sodass er auch keinen solchen indirekten Vergleich vorlegt.</p> <p>Für die Fragestellungen b2), c), d), e) und f) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer für Glecaprevir/Pibrentasvir keine Studie, die sich für die Ableitung eines Zusatznutzens in diesen Patientengruppen eignet.</p> <p>Zusammenfassend legt der pU damit keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) vor</p> <p>Genotyp 2 ohne Zirrhose</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohen Heilungsraten (SVR12) führt [Genotyp 1 99,2%, Genotyp 2 98,1%, Genotyp 3 95,1% (nur therapienaive Patienten untersucht), Genotyp 4 95,2% und Genotyp 5/6 93,3%] (3-6).</p> <p>Bei schwieriger behandelbaren Patientengruppen wurde in verschiedenen Studien über 12 bis 16 Wochen mit G/P therapiert; auch hier waren die Heilungsraten (SVR12) sehr hoch:</p> <p>Die SVR12 betrug bei Patienten mit kompensierter Zirrhose für den Genotyp 1 97,4%, für den Genotyp 2 98,3%, für den Genotyp 4 100% und für den Genotyp 5/6 100% (3-6). Genotyp 3-Patienten ohne Vorbehandlung und mit kompensierter Zirrhose hatten ein SVR12 von 97,2%, die mit Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose eine SVR12 von 94,5% und die mit HCV-Infektion nach Lebertransplantation hatten eine SVR12 von 97,5% (3-6).</p> <p>Die vorgelegten Studien zeigen zudem, dass die Lebensqualität zum Behandlungsende von G/P und danach gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangsbefund verbessert war (4-5).</p> <p>In den vorgelegten Studien war die Gabe von G/P mit niedrigen Raten an schweren unerwünschten Ereignissen (SUE < 4% der Patienten) und noch niedrigere Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (< 0,5% der Patienten) assoziiert (3-6).</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene RCT in die therapienaive und therapieerfahrene (jedoch DAA-naive) japanische Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose vom Genotyp 2 eingeschlossen wurden.</p> <p>In der Studie wurde Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg 1 x täglich), Behandlungsdauer 8 Wochen (N = 90), mit der Kombination Sofosbuvir + Ribavirin (Sofosbuvir 400 mg 1 x täglich + Ribavirin 600-1000 mg 2 x täglich), Behandlungsdauer 12 Wochen (N = 46), verglichen.</p> <p>In der japanischen Fachinformation werden für Ribavirin deutlich niedrigere Dosierungen als in der deutschen Fachinformation empfohlen. Daher weicht die Dosierung von Ribavirin (in Kombination mit Sofosbuvir) in der Studie CERTAIN-II deutlich von den Dosierungsempfehlungen der deutschen Fachinformation ab. Alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (Sofosbuvir + Ribavirin) wurden unterhalb der in der deutschen Fachinformation empfohlenen Dosierung behandelt, wobei die Abweichungen im Extremfall bis zu 400</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Zusammenfassend zeigen die vom pU vorgelegten Daten, dass die Zulassung von G/P eine wichtige und notwendige Ergänzung für bisher nicht erfüllte Aspekte des medizinischen Bedarfs für Patienten mit CHC darstellt. Dies betrifft insbesondere bisher schwer behandelbaren Patienten mit CHC, z. B. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (CKD 3-5 einschließlich Dialyse) und Infektion mit den Genotypen 2, 3, 5 und 6.</p> <p>G/P erzielte bei allen Genotypen hohe Heilungsraten, erforderte keine zusätzliche Gabe von Ribavirin (RBV) und war nur selten mit UE oder SUE assoziiert. Zudem kann G/P bei der Mehrzahl der Patienten unabhängig vom Genotyp mit einer im Vergleich zu den aufgeführten zVT verkürzten Therapiedauer von nur 8 Wochen gegeben werden. Die Wirkstoffkombination von G/P hat eine hohe Resistenzbarriere, so dass nach der Zulassung und Fachinformation keine Resistenztestung erforderlich ist (31).</p> <p>Die DGVS hat bereits in ihrer Stellungnahme zur Bewertung von Elbasvir/Grazoprevir im Jahr 2016 dargestellt (33), dass die Kosten pro Heilung (SVR12) heute für die meisten Patienten mit CHC geringer sind als zu Zeiten, in denen nur IFN und RBV zur Verfügung standen. Mit der Zulassung von G/P sind die Kosten für verschiedene Patientengruppen erfreulicherweise erneut und teilweise sogar deutlich</p>	<p>mg Ribavirin betragen (siehe Tabelle). Aus den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers gehen darüber hinaus keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten im SOF + RBV-Arm der Studie CERTAIN-II in den in der folgenden Tabelle dargestellten 3 Gewichtsgruppen hervor.</p> <table border="1" data-bbox="1131 837 1809 1177"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Gewichtsgruppe</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2">Dosierung n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CERTAIN-II</td> <td>≤ 60 kg KG</td> <td>> 60 bis ≤ 80 kg KG</td> </tr> <tr> <td></td> <td>600 mg RBV</td> <td>800 mg RBV</td> </tr> <tr> <td>Deutsche Fachinformation</td> <td>< 75 kg KG</td> <td>≥ 75 kg KG</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1000 mg RBV</td> <td>1200 mg RBV</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Schätzung des Körpergewichts unter Annahme einer Normalverteilung mit Erwartungswert 61,05 und SD 15,46; N = 46; die Werte für den Erwartungswert und die SD wurden aus den Angaben zum Körpergewicht (Mittelwert, SD) im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II</p>		Gewichtsgruppe			Dosierung n (%)		CERTAIN-II	≤ 60 kg KG	> 60 bis ≤ 80 kg KG		600 mg RBV	800 mg RBV	Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG	≥ 75 kg KG		1000 mg RBV	1200 mg RBV
	Gewichtsgruppe																		
	Dosierung n (%)																		
CERTAIN-II	≤ 60 kg KG	> 60 bis ≤ 80 kg KG																	
	600 mg RBV	800 mg RBV																	
Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG	≥ 75 kg KG																	
	1000 mg RBV	1200 mg RBV																	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesunken. Die Kosten für G/P sind für alle vom GBA aufgeführten Patientengruppen (8) geringer als die der vorgegebenen zVT (7), beim ohnehin schwierig behandelbaren Genotyp 3- Patienten teilweise sogar nur 33% bis 58% der aufgeführten zVT (7). Erhebliche Kostenvorteile ergeben sich für G/P auch bei den Genotypen 2, 4, 5 und 6 im Vergleich zu den aufgeführten zVT (7).</p> <p>G/P ist eine pangenotypisch wirksame Therapie für erwachsene Patienten mit CHC. Hierzu zählen auch Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, therapie-naive Patienten und solche mit verschiedenen Vortherapien, Patienten nach einer Leber- oder Nierentransplantation, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion. Darunter sind Patientengruppen (s. o.), die erstmals mit DAA ohne IFN und RBV behandelt werden können. Zudem muss G/P bei der Mehrzahl der Patienten mit CHC nur noch über 8 Wochen gegeben werden, so dass die Kosten pro Heilung für die Gesamtgruppe der mit G/P behandelten Patienten gegenüber den bisherigen Vergleichstherapien zum Teil deutlich geringer sind (7).</p> <p>Aus den o.g. Gründen begrüßt die DGVS begrüßt die Zulassung der G/P-Kombinationstherapie für Patienten mit CHC ausdrücklich.</p>	<p>entnommen.</p> <p>KG: Körpergewicht; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gewichtsgruppe; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung</p> <p>Tabelle: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen</p> <p>Nach Schätzung des IQWiG wurden circa 54 % (ca. 25/46) der Patienten mit 400mg Ribavirin weniger behandelt als in der deutschen Fachinformation vorgesehen (siehe Tabelle).</p> <p>Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese unterschiedlichen Dosierungen nicht nur möglicherweise unterschiedliche pharmakokinetische Voraussetzungen japanischer bzw. deutscher Patienten berücksichtigen, sondern auch pharmakogenetische Unterschiede vorliegen, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ribavirin beeinflussen können, ist eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag nicht mit</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

c/o: Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin,

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen,

Mülheimer Str. 83, 46045 Oberhausen

Telefon 0208 8374501; Telefax 0208 8374569; E-mail claus.niederau@kk-ob.de

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausreichender Sicherheit möglich.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten vor, um den Einfluss der zu niedrigen Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte abschließend abschätzen zu können.</p> <p>Die Studie CERTAIN-II wird aufgrund dieser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der GBA hat die Gruppe der Patienten mit CHC und ausgeprägter Niereninsuffizienz (CKD 3-5, einschließlich Dialyse) nicht als eine gesonderte Gruppe aufgeführt, obwohl diese Patientengruppen in den AASLD-Leitlinien ausdrücklich als eine „Unique Patient Population“ genannt wird, da hier eine HCV-Elimination besonders wichtig ist (30). Leider wird vom IQWiG deshalb auch nicht analysiert (7), ob G/P in dieser Patientengruppe einen Zusatznutzen aufweist. Die DGVS moniert die fehlende Analyse in dieser wichtigen Gruppe von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und CHC, da für diese Patienten mit den Genotypen 2, 3, 5 und 6 bisher keine DAA-Therapien (ohne IFN und RBV) zugelassen waren. Offensichtlich bietet G/P hier einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>G/P hat einen erheblichen Zusatznutzen bei Patienten mit ausgeprägter chronischer Niereninsuffizienz (CKD 3-5, einschließlich Dialyse) und CHC, da für diese Patienten mit den Genotypen 2, 3, 5 und 6 bisher keine DAA-Therapien zugelassen waren und diese Patienten eine HCV-Therapie besonders dringlich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	benötigen.	

Literaturverzeichnis

1. Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Dezember 2016. https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/2016-AG4-Therapie-Leitlinie-Hepatitis-C_23.11.2016_FINAL.pdf
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. <https://www.easl.eu/medias/cpg/issue5/English-report.pdf>
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®). Modul 1. Zusammenfassung der Aussagen im Dossier. Stand: 28.07.2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2009/2017-07-28_Modul1_Glecaprevir-Pibrentasvir.pdf
4. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®). Modul 2. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand: 28.07.2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2010/2017-07-28_Modul2_Glecaprevir-Pibrentasvir.pdf
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®). Modul 3a. Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen: Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: Stand: 28.07.2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2011/2017-07-28_Modul3A_Glecaprevir-Pibrentasvir.pdf
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®). Modul 4A. Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 28.07.2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2015/2017-07-28_Modul4A_Glecaprevir-Pibrentasvir.pdf
7. IQWiG-Berichte - Nr. 553. Glecaprevir/Pibrentasvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. S. 36. Tabelle 4.4. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung, Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige

Vergleichstherapie pro Patient). https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2016/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-301.pdf

8. GBA: Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB. Vorgang: 2017-08-01-D-301 Glecaprevir/Pibrentasvir. Stand: August 2017. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2019/2017-08-01_Information-zVT_Glecaprevir_Pibrentasvir_D-301.pdf

9. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1584–1593.

10. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1896–1902.

11. Fabrizi F, Poordad F, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end stage renal disease. *Hepatology.* 2002;36:3–10.

12. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta-analysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1271–1277

13. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, Dixit V, Messa P, Martin P. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2007;14(10):697-703.

14. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Health-related quality of life in dialysis patients with HCV infection. *Int J Artif Organs.* 2009;32(8):473-481.

15. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat.* 2014;21(5):314-324.

16. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1998;65:667–670.
17. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*. 1999;29:257–263.
18. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol*. 2008;49:613–624.
19. Fabrizi F, Lampertico P, Lunghi G, Mangano S, Aucella F, Martin P. Review article: hepatitis C virus infection and type-2 diabetes mellitus in renal diseases and transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:623–632.
20. Sezer S, Ozdemir F, Akcay A, Arat Z, Boyacioglu S, Haberal M. Renal transplantation offers a better survival in HCV-infected ESRD patients. *Clin Transplant* 2004;18:619–623.
21. Al-Freah M, Zeino Z, Heneghan M. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:78–86.
22. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, Hung CC, Chang JM, Chen HC, Yu ML, Hwang SJ. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One*. 2014 Jun 27;9(6):e100790.
23. Hinrichsen H, G Leimenstol, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002 Sep; 51(3): 429–433.
24. Patel P, Thompson N, Kallen A, Arduino M. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:371–378.

25. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65(6):2335-2342.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep.* 2001;50:1-43.
27. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial.* 2005;18(1):52-61.
28. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de SC. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int.* 1998;53(4):1022-1025.
29. Fabrizi F, Messa P. Therapy of hepatitis C by direct-acting anti-virals: the end of HCV in dialysis population? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(6):785-93.
30. AASLD and ISDA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_February_2016_a1.pdf
31. Fachinformation zum Maviret. <https://www.gelbe-liste.de/produkte/maviret/fachinformation>
32. Fachinfomation zum Harvoni. <https://www.gelbe-liste.de/produkte/harvoni-90-mg-400-mg/fachinformation>
33. Stellungnahme der DGVS im Nutzenbewertungsverfahren von Elbasvir-Grazoprevir 2016. Beim GBA vorgelegt 2016.

5.3 Stellungnahme Berufsverband niedergelassener Gastroenterologie

Datum	10.11.2017
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret [®])
Stellungnahme von	 <p>Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V.</p> <p>I. Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng)</p> <p>Für den Vorstand:</p> <p>Dr. Stefan Mauss Prof. Dr. Wolf Peter Hofmann</p> <p>Geschäftsstelle Holdergärten 13 89081 Ulm</p> <p>Telefon: 0731 7042718 Fax: 0731 7054711</p> <p>kontakt@bng-gastro.de www.bng-gastro.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Glecaprevir/Pibrentasvir handelt es sich um eine interferonfreie Therapie der Hepatitis C, die einmal täglich oral eingenommen wird. In den Zulassungsstudien lag die virologische Ausheilung (SVR) für nicht vorbehandelte oder mit Interferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir orbehandelten Patienten bei über 90% (2,6). Auch Patienten mit kompensierter Leberzirrhose erreichten vergleichbare SVR Ergebnisse (3,5).</p> <p>Damit entspricht die Effektivität von Glecaprevir/Pibrentasvir dem hohen Standard der modernen, interferonfreien DAA Therapie.</p> <p>Ein Vorteil der Therapie Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber den bisher zugelassenen Therapien ist das Potential einer Verkürzung der Behandlungsdauer für einen größeren Teil der Patienten als bisher möglich. Bis auf Patienten mit erfolgloser Vorbehandlung (Interferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir) und einer Infektion mit dem HCV Genotyp 3 beträgt die Therapiedauer für nicht-zirrhatische Patienten 8 Wochen (2,6). Dies bedeutet für einen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>großen Teil der Patienten gegenüber den bisher verfügbaren Therapien eine Verkürzung der Therapiedauer um 4 Wochen. Dies kann in der Praxis ein Vorteil sein. Bisher waren nur ein kleinerer Teil der nicht-zirrhatischen Patienten mit dem HCV Genotyp 1 mit Sofosbuvir/Ledipasvir oder Dasabuvir, Paritaprevir/r, Ombitasvir über 8 Wochen therapierbar. Alle anderen Patientengruppen wurden bisher über mindestens 12 Wochen therapiert. Auf Grund der insgesamt sehr hohen SVR Rate aller Regime ist der klinische Nutzen der Verkürzung der Therapiedauer in Studien allerdings bisher nicht wissenschaftlich gesichert, auch wenn dieser für Patienten mit Adhärenzproblemen zu vermuten ist.</p> <p>Eine Patientengruppe, für die sich eine Verbesserung der Therapieoptionen durch Glecaprevir/Pibrentasvir ergibt, sind Patienten mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) und einer Infektion mit den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6. Glecaprevir/Pibrentasvir wird hepatisch eliminiert und akkumuliert bei Niereninsuffizienz nicht (1). Sofosbuvir gilt für diese</p>	

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientengruppe auf Grund der renalen Elimination des Hauptmetaboliten nicht als unbedenklich. Damit gab es für diese Patienten bisher keine als sicher angesehene Therapieoption. Für Patienten mit den HCV-Genotypen 1 und 4 stehen Elbasvir/Grazoprevir oder Paritaprevir/r, Ombitasvir +/- Dasabuvir zur Verfügung.</p> <p>Eine Einschränkung für den Einsatz von Glecaprevir/Pibrentasvir ergibt sich für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose auf Grund einer Akkumulation von Glecaprevir. Deshalb ist die Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert (siehe Fachinformation MAVIRET®).</p> <p>Des Weiteren waren die Ergebnisse einer kleinen Studie mit Patienten mit einem Therapieversagen einer DAA Therapie unzureichend, so dass Glecaprevir/Pibrentasvir für den Einsatz bei dieser Patientengruppe nicht zugelassen wurde (7).</p> <p>Vor diesem Hintergrund möchten wir zu der Bewertung durch das IQWiG wie folgt Stellung nehmen:</p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgende Studien für die einzelnen Genotypen vorgelegt:</p> <p><u>Genotyp 1</u> ENDURANCE-I, EXPEDITION-I, SURVEYOR-I</p> <p><u>Genotyp 2</u> CERTAIN-II, EXPEDITION-I, SURVEYOR-II</p> <p><u>Genotyp 3</u> ENDURANCE III, SURVEYOR-II</p> <p><u>Genotyp 4</u> EXPEDITION-I, SURVEYOR-I, SURVEYOR-II</p> <p><u>Genotypen 5 und 6</u> EXPEDITION-I, SURVEYOR-I, SURVEYOR-II</p> <p><u>Genotypen 1 - 6</u> CERTAIN-I, EXPEDITION-II, EXPEDITION-IV, MAGELLAN-II</p> <p>Bei der Studie ENDURANCE-I handelt es sich um eine offene</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HCV Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p>Bezüglich der klinischen Wirksamkeit (Ausheilung der HCV Infektion) und der Verträglichkeit ist auf Grund der kaum noch zu verbessernden Ergebnisse der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein genereller Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir vorhanden. Vorteile für besondere Patientengruppen können in einer Verkürzung der Therapiedauer oder einem sicheren Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz bestehen (1,6).</p> <p>HCV Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p>Bezüglich der klinischen Wirksamkeit (Ausheilung der HCV Infektion) und der Verträglichkeit ist auf Grund der kaum noch zu verbessernden Ergebnisse der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie in die 351 therapienaive und vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion ohne oder mit HCV-HIV-Ko-Infektion ohne kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. In der Studie wurden die Patienten entweder 8 Wochen oder 12 Wochen täglich mit Glecaprevir/Pibrentasvir 300 mg/120 mg behandelt. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase. Die laut Fachinformation empfohlene Behandlungsdauer für Patienten HCV-Genotyp-1-Infektion ohne Zirrhose beträgt 8 Wochen, weshalb im Dossier nur der Studienarm mit der 8 wöchigen Behandlungsdauer abgebildet wurde.</p> <p>Bei der Studie EXPEDITION-I handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV vom Genotyp-1, 2, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten täglich Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg) über eine Dauer von 12 Wochen. Der Follow-up dauerte 24 Wochen. Es wurden 90 HCV-Genotyp-1-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose, 31 HCV-Genotyp-2-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose 16 HCV-Genotyp-4-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen und neun HCV-Genotyp-5- und -6-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Studie betrachtet.</p> <p>Bei der Studie SURVEYOR-I handelt es sich um eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-II-Studie, in der therapienaive und vorbehandelte erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1, -4-, -5- oder -6- eingeschlossen wurden. Eine kompensierte Zirrhose durfte nur bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion vorliegen. Im Dossier wurde nur die Ergebnisse der zulassungskonform behandelten Patientenpopulation (n= 34) der HCV-Genotyp-1-Patienten ohne kompensierte Zirrhose, die</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kein genereller Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir vorhanden. Vorteile für besondere Patientengruppen können in einer Verkürzung der Therapiedauer und einem bisher nicht vorhandenen sicheren Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz bestehen (1,4).</p> <p>HCV Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p>Bezüglich der klinischen Wirksamkeit (Ausheilung der HCV Infektion) und der Verträglichkeit ist auf Grund der kaum noch zu verbessernden Ergebnisse der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein genereller Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir vorhanden. Vorteile für besondere Patientengruppen können in einer Verkürzung der Therapiedauer und einem bisher nicht vorhandenen sicheren Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz bestehen (1,3).</p>	<p>über 8 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden, dargestellt.</p> <p>Bei der Studie SURVEYOR-II handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie, in die therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (18-70 Jahre) mit chronischer HCV Infektion vom-Genotyp 2 bis 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Glecaprevir/Pibrentasvir mit oder ohne RBV. Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zu Patienten mit Genotyp-2 und 3 ohne Zirrhose, GT 3 mit kompensierter Zirrhose, Genotyp-4 ohne Zirrhose und Genotyp-5/6 ohne Zirrhose vorgelegt.</p> <p>Bei der Studie ENDURANCE III handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten des aktiven Vergleichsarm wurden mit Sofosbuvir + Daclatasvir, in den anderen Studienarmen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Nach der Behandlungsphase wurden alle Patienten in eine 24-wöchige Follow-up Phase eingeschlossen. Aus dieser Studie wurden Ergebnisse zu den zulassungskonform behandelten Patienten dargestellt (8-wöchige Behandlungsdauer).</p> <p>Bei der Studie CERTAIN-I handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie, in der DAA-vorbehandelte und -naive japanische Patienten mit HCV-Genotyp-1-, -2-, und -3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose untersucht wurden. Die Behandlungsdauer mit Glecaprevir/Pibrentasvir entsprach je nach Zirrhosegrad zwischen 8 und 12 Wochen. In einem Arm wurden Patienten vom HCV-Genotyp 1 mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, in den anderen Studienarmen mit</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HCV Genotyp 4 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p>Bezüglich der klinischen Wirksamkeit (Ausheilung der HCV Infektion) und der Verträglichkeit ist auf Grund der kaum noch zu verbessernden Ergebnisse der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein genereller Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir vorhanden. Vorteile für besondere Patientengruppen können in einer Verkürzung der Therapiedauer und einem sicheren Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz bestehen (1,2,5).</p> <p>HCV Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p>Bezüglich der klinischen Wirksamkeit (Ausheilung der HCV Infektion) und der Verträglichkeit ist auf Grund der kaum noch zu verbessernden Ergebnisse der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein genereller Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir vorhanden. Vorteile für besondere Patientengruppen können in einer Verkürzung der Therapiedauer und einem bisher nicht</p>	<p>Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Aus dieser Studie wurden die Ergebnisse zu folgenden Patienten im Dossier dargestellt: HCV-Genotyp-1 Patienten mit oder ohne Zirrhose mit oder ohne Nierenfunktionsstörung, HCV-Genotyp-2 Patienten mit kompensierter Zirrhose mit oder ohne Leberfunktionsstörung.</p> <p>Bei der Studie EXPEDITION-IV handelt es sich um eine einarmige, offene multizentrische Phase-III-Studie in der die Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir über 12 Wochen bei therapienaiven und vorbehandelten erwachsene Patienten mit HCV-Genotyp-1- bis -6- ohne oder mit kompensierter Zirrhose und mit schweren Nierenschäden oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (einschließlich Dialysepatienten) untersucht wurde. HCV-Genotyp-3-infizierte Patienten wurden nur ohne Vorbehandlung zur Studie zugelassen. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase mit Patienten die mindestens eine Dosis der zu untersuchenden Substanz verabreicht bekamen. Aus dieser Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform behandelten Patienten dargestellt: HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=11), HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=4), therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=1) und HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (n=4).</p> <p>Bei der Studie Magellan-II handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 (GT 3 nur therapienaiv) mit Leber- oder Nierentransplantation ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden über eine Studiendauer von 12 Wochen ausschließlich mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Aus dieser Studie wurden die Ergebnisse für die Patienten der HCV-Genotypen 1-6 mit</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorhandenen sicheren Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz bestehen (1,2,5).</p> <p>HCV Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p>Bezüglich der klinischen Wirksamkeit (Ausheilung der HCV Infektion) und der Verträglichkeit ist auf Grund der kaum noch zu verbessernden Ergebnisse der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein genereller Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir vorhanden. Vorteile für besondere Patientengruppen können in einer Verkürzung der Therapiedauer und einem bisher nicht vorhandenen sicheren Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz bestehen (1,2,5).</p> <p>Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten</p> <p>Glecaprevir/Pibrentasvir hat keinen Wirkungsverlust für Patienten mit einem Relapse nach einer Therapie mit Sofosbuvir ohne weitere DAA. Dies ist aber eine zunehmend kleinere Gruppe von</p>	<p>oder ohne Zirrhose, die eine Lebertransplantation hatten, dargestellt.</p> <p>Die Studie EXPEDITION-II ist eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-III-Studie für therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1-bis -6-Patienten mit oder ohne kompensierter Zirrhose und mit HIV-Koinfektion. Es wurden nur Patienten mit stabiler antiretroviraler HIV-1-Therapie (ART), die Rilpivirin, Raltegravir oder Dolutegravir enthielt und Patienten ohne antiretrovirale HIV-1-Behandlung eingeschlossen. In der Behandlungsphase wurden Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen, Patienten mit kompensierter Zirrhose über 12 Wochen (mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt. Anschließend wurden die Patienten über 24 Wochen weiter beobachtet. Aus dieser Studie wurden im Dossier die Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit behandelten Patienten dargestellt: HCV-Genotyp-1-Patienten ohne (n=87) oder mit kompensierter Zirrhose (n=10), HCV-Genotyp-2-Patienten ohne (n=9) oder mit kompensierter Zirrhose (n=1), HCV-Genotyp-4-Patienten ohne (n=16) oder mit kompensierter Zirrhose (n=1), therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne (n=22) oder mit kompensierter Zirrhose (n=4) und HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose (n=3).</p> <p>Es folgt eine Betrachtung der jeweiligen Nachweise in den einzelnen Patientengruppen.</p> <ul style="list-style-type: none">a) Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1,b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2,c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3,d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4 unde) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten und im klinischen Alltag kaum noch relevant. Wichtiger sind Therapieversagen auf eine Therapie mehrerer DAA. Hier stellt Glecaprevir/Pibrentasvir insbesondere im Vergleich mit Sofosbuvir/Ledipasvir/Voxilaprevir keine optimale Therapieoption dar (3,7).</p> <p>1. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, Pol S, Leroy V, Persico M, Moreno C, Colombo M, Yoshida EM, Nelson DR, Collins C, Lei Y, Kosloski M, Mensa FJ. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1448-1455. doi: 10.1056/NEJMoa1704053</p> <p>2. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, Colombo M, Calinas F, Aguilar H, de Ledinghen V, Mantry PS, Hezode C, Marinho RT, Agarwal K, Nevens F, Elkhashab M, Kort</p>	<p>Genotypen 5 6</p> <p>f) Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin - Vorbehandlung</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweils bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) keine direkt vergleichenden Studien von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Zusammenfassend legt der pU damit keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung a), b2), c), d), e) und f) vor.</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene RCT in die therapienaive und therapieerfahrene (jedoch DAA-naive) japanische Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose vom Genotyp 2 eingeschlossen wurden.</p> <p>In der Studie wurde Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg 1 x</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>J, Liu R, Ng TI, Krishnan P, Lin CW, Mensa FJ. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep 22. pii: S1542-3565(17)31162-X. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.027.</p> <p>3. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, Maliakkal B, Agarwal K, Hassanein T, Weilert F, Lee SS, Kort J, Lovell SS, Liu R, Lin CW, Pilot-Matias T, Krishnan P, Mensa FJ. Glecaprevir/Pibrentasvir for HCV Genotype 3 Patients with Cirrhosis and/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase III Clinical Trial. Hepatology. 2017 Sep 19. doi: 10.1002/hep.29541.</p> <p>4. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, Atsukawa M, Naganuma A, Notsumata K,</p>	<p>täglich), Behandlungsdauer 8 Wochen (N = 90), mit der Kombination Sofosbuvir + Ribavirin (Sofosbuvir 400 mg 1 x täglich + Ribavirin 600-1000 mg 2 x täglich), Behandlungsdauer 12 Wochen (N = 46), verglichen.</p> <p>In der japanischen Fachinformation werden für Ribavirin deutlich niedrigere Dosierungen als in der deutschen Fachinformation empfohlen. Daher weicht die Dosierung von Ribavirin (in Kombination mit Sofosbuvir) in der Studie CERTAIN-II deutlich von den Dosierungsempfehlungen der deutschen Fachinformation ab. Alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (Sofosbuvir + Ribavirin) wurden unterhalb der in der deutschen Fachinformation empfohlenen Dosierung behandelt, wobei die Abweichungen im Extremfall bis zu 400 mg Ribavirin betragen (siehe Tabelle). Aus den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers gehen darüber hinaus keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten im SOF + RBV-Arm der Studie CERTAIN-II in den in der folgenden Tabelle dargestellten 3 Gewichtsgruppen hervor.</p> <table border="1" data-bbox="1133 1058 1809 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="1133 1058 1323 1150"></th> <th colspan="3" data-bbox="1323 1058 1809 1150">Gewichtsgruppe Dosierung n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1133 1150 1323 1278">CERTAIN-II</td> <td data-bbox="1323 1150 1485 1278"> ≤ 60 kg KG 600 mg RBV 22 (47,3) </td> <td data-bbox="1485 1150 1646 1278"> > 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV 19 (41,3) </td> <td data-bbox="1646 1150 1809 1278"> > 80 kg KG 1000 mg RBV 5 (11,0) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1133 1278 1323 1390">Deutsche Fachinformation</td> <td colspan="2" data-bbox="1323 1278 1570 1390"> < 75 kg KG 1000 mg RBV 38 (81,7) </td> <td data-bbox="1570 1278 1809 1390"> ≥ 75 kg KG 1200 mg RBV 8 (18,3) </td> </tr> </tbody> </table>		Gewichtsgruppe Dosierung n (%)			CERTAIN-II	≤ 60 kg KG 600 mg RBV 22 (47,3)	> 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV 19 (41,3)	> 80 kg KG 1000 mg RBV 5 (11,0)	Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG 1000 mg RBV 38 (81,7)		≥ 75 kg KG 1200 mg RBV 8 (18,3)
	Gewichtsgruppe Dosierung n (%)												
CERTAIN-II	≤ 60 kg KG 600 mg RBV 22 (47,3)	> 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV 19 (41,3)	> 80 kg KG 1000 mg RBV 5 (11,0)										
Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG 1000 mg RBV 38 (81,7)		≥ 75 kg KG 1200 mg RBV 8 (18,3)										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Osaki Y, Nakamuta M, Takaguchi K, Saito S, Kato K, Pugatch D, Burroughs M, Redman R, Alves K, Pilot-Matias TJ, Oberoi RK, Fu B, Kumada H. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2017 Sep 2. doi: 10.1002/hep.29510.</p> <p>5. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, Hassanein T, Hinrichsen H, Rincon D, Morillas R, Zeuzem S, Horsmans Y, Nelson DR, Yu Y, Krishnan P, Lin CW, Kort JJ, Mensa FJ. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2017 Oct;17(10):1062-1068. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30496-6.</p>	<div data-bbox="1137 363 1809 528" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>a: Schätzung des Körpergewichts unter Annahme einer Normalverteilung mit Erwartungswert 61,05 und SD 15,46; N = 46; die Werte für den Erwartungswert und die SD wurden aus den Angaben zum Körpergewicht (Mittelwert, SD) im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II entnommen. KG: Körpergewicht; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gewichtsgruppe; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung</p> </div> <p>Tabelle: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen</p> <p>Nach Schätzung des IQWIG wurden circa 54 % (ca. 25/46) der Patienten mit 400mg Ribavirin weniger behandelt als in der deutschen Fachinformation vorgesehen (siehe Tabelle).</p> <p>Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese unterschiedlichen Dosierungen nicht nur möglicherweise unterschiedliche pharmakokinetische Voraussetzungen japanischer bzw. deutscher Patienten berücksichtigen, sondern auch pharmakogenetische Unterschiede vorliegen, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ribavirin beeinflussen können, ist eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten vor, um den Einfluss der zu niedrigen Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte abschließend abschätzen zu können.</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>6. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, Dore GJ, Lin CW, Liu R, Lovell SS, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):263-271.</p> <p>7. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, Gordon SC, Flamm SL, Fried MW, Bernstein DE, Lin CW, Liu R, Lovell SS, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. Hepatology. 2017 Aug;66(2):389-397.</p> <p>8. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, Wyles DL, Hassanein T, Aguilar H, Maliakkal</p>	<p>Die Studie CERTAIN-II wird aufgrund dieser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
B, Liu R, Lin CW, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. Gastroenterology. 2016 Oct;151(4):651-659.e1.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2017
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Glecaprevir/Pibrentasvir ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion mit den HCV-Genotypen 1 bis 6.</p> <p>Der G-BA legte unter Berücksichtigung des Genotyps unterschiedliche zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) fest, die allesamt bereits Gegenstand einer AMNOG Bewertung waren. Zusätzlich legte der G-BA für Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Die Festlegung wurde jedoch erst bei Dossiereinreichung, d.h. im laufenden Verfahren geändert, sodass der pharmazeutischen Unternehmer diese Fragestellung im Dossier nicht bearbeiten konnte.</p> <p>Das IQWiG unterteilte die Nutzenbewertung in sieben Fragestellungen und sieht den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an.</p> <p>Für die Fragestellungen zu den <u>HCV-Genotypen 1, 3, 4, 5 und 6</u> wurden laut IQWiG keine vergleichenden Daten vorgelegt, sondern die Behandlungsarme der Studien mit</p>	<p>s. Ausführungen zur Stellungnahme des Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng) (Seite 81 -89f)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glecaprevir/Pibrentasvir lediglich deskriptiv dargestellt. Dies geschah teilweise aus Ermangelung adäquater Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich.</p> <p>Für Fragestellung zum <u>HCV-Genotyp 2</u> legte der Hersteller eine direktvergleichende Studie gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin in einer japanischen Patientenpopulation vor, aus der jedoch kein Zusatznutzen aus „verfahrenstechnischen und methodischen Gründen“ abgeleitet wurde. Die Studie wurde seitens des IQWiG aufgrund einer nicht-zulassungskonformen Anwendung von Ribavirin im Vergleichsarm als ungeeignet abgelehnt.</p> <p>Für Fragestellung 7 (<u>Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten</u>) wurden laut IQWiG keine Daten vorgelegt. Dabei wurde nicht darauf hingewiesen, dass dem Hersteller aufgrund der kurzfristigen Änderung der G-BA Anforderungen die Möglichkeit verwehrt wurde diese vorzulegen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Nutzenbewertung ist zu kritisieren, dass das IQWiG mehrerer nutzentragende Aspekte nicht berücksichtigt: Z. B. die pangenotypisch, Ribavirin-freie, teils deutlich verkürzte Therapiedauer von 8 Wochen gegenüber der zVT oder die Deckung des hohen medizinischen Bedarfs bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in den Genotypen 2, 3, 5 und 6, für die keine zugelassenen Behandlungsoptionen bestehen.</p> <p>Die kurzfristige Änderung der G-BA-Anforderungen im laufenden Verfahren bezüglich bestimmter Teilfragestellungen und ZVT-Festlegungen stellt erneut die prozedurale Fairness des</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AMNOG-Verfahrens in Frage.	
<p>Keine Berücksichtigung nutzentragender Aspekte</p> <p>In der Nutzenbewertung wurden seitens des IQWiG mehrerer nutzentragende Aspekte nicht berücksichtigt. Zum einen handelt es sich um die pangenotypisch, Ribavirin-freie, teils deutlich verkürzte Therapiedauer von 8 Wochen gegenüber der festgelegten zVT, zum anderen um die Deckung eines hohen medizinischen Bedarfs bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Genotypen 2, 3, 5 und 6), für die keine zugelassenen Behandlungsoptionen bestehen. Diese Aspekte sollten vom G-BA angemessen gewürdigt werden.</p> <p>Die verkürzte Therapiedauer gegenüber der ZVT und die Verfügbarkeit eines pangenotypisch Ribavirin-freiem Therapieregimes sollte als Zusatznutzen anerkannt werden, da es mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen einer Ribavirin-haltigen Therapie einhergeht. Davon unabhängig sollte zudem die Verfügbarkeit eines pangenotypisch Ribavirin-freiem Therapieregimes für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung als Zusatznutzen anerkannt werden, da für diese Patienten nur unzureichende Behandlungsoptionen bestehen und die Verfügbarkeit einen hohen medizinischen Bedarf deckt. Der hohe Stellenwert des neuen Arzneimittels für diese Patienten in der Versorgung sollte sich auch im Zusatznutzen widerspiegeln. Diese nutzentragenden Aspekte sollten vom G-BA umfassend berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren unfair und intransparent</p> <p>Der G-BA hat im vorliegenden Verfahren eine zusätzliche Patientengruppe mit neuer ZVT festgelegt und damit eine frühere Festlegung geändert, in der diese zusätzliche Aufteilung noch nicht praktiziert wurde. Dabei handelt es sich um Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten mit der ZVT „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“. Diese Fragestellung hat in den letzten Beratungen des G-BA zur ZVT keine Rolle gespielt. Die Änderungen der G-BA Anforderungen zur ZVT erfolgten offenbar zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers des Herstellers beim G-BA, d. h. während des laufenden Verfahrens (Start des Verfahrens: 1. August 2017; Stand der ZVT des G-BA: August 2017). Der Hersteller hatte damit nicht mehr die Möglichkeit, die entsprechende Fragestellung im Dossier sachgerecht zu bearbeiten.</p> <p>Aus Sicht des vfa sind Änderungen von G-BA Anforderungen im laufenden Verfahren unfair, da dem Hersteller die Möglichkeit genommen wird, im angemessenen Zeitraum darauf reagieren zu können. Im weiteren Verlauf des Verfahrens sollte der G-BA dieser kurzfristigen Änderung deshalb angemessen Rechnung tragen. Insbesondere dürfen möglicherweise „fehlende Daten“ in dieser Fragestellung dem Hersteller <u>nicht</u> angelastet werden.</p> <p>Zudem ist die Festlegung der ZVT insgesamt intransparent. Die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ enthalten zwar Angaben zur</p>	<p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war die Wirkstoffkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir noch in Verkehr. Zwischenzeitlich wurden Arzneimittel, welche die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir enthalten, vom pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen und werden nicht mehr vertrieben. Folglich entfällt die Kombination als Therapieoption in der hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherchestrategie sowie zu den Ergebnissen dieser Recherche. Die Herleitung und abschließende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird jedoch nicht hinreichend erklärt bzw. begründet. Um die Entscheidung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besser nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA bei Veröffentlichung der Nutzenbewertung zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine verlässlichen Rahmenbedingungen bei der Nutzenbewertung durch ad hoc Änderungen von G-BA-Vorgaben</p> <p>Der G-BA hat in letzter Zeit vermehrt Änderungen bei Verfahrensvorgaben insb. bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen – häufig sogar im laufenden Verfahren. Aufgrund dieser ad hoc-Änderungen wird die AMNOG-Nutzenbewertung für den pU zunehmend schwer zu kalkulieren. Die pU benötigen jedoch verlässliche Rahmenbedingungen, um neben dem arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren auch Marktzugang und Nutzenbewertung in Deutschland sicher planen zu können. Kurzfristige Änderungen von Verfahrensvorgaben durch den G-BA sind unfair und wirken sich häufig zum Nachteil der Hersteller aus. Die Studienplanung und -durchführung, die Datenauswertung und Dossievorbereitung sind ein mehrjährig koordinierter Prozess, der nicht durch ad hoc-Änderungen bei wichtigen Anforderungen (wie der zweckmäßigen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie) einfach über den Haufen geworfen werden darf. Dadurch wird auch die Attraktivität des Pharmastandorts Deutschland nachhaltig beschädigt. Der G-BA sollte für die Nutzenbewertung verlässliche Rahmenbedingungen sichern und die berechtigten Planungsbelange der pharmazeutischen Unternehmer nicht restlos aus dem Blick verlieren.</p>	
<p>Keine Einbindung von externen Sachverständigen und Patientenorganisationen – intransparent und problematisch</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden keine externen Sachverständigen und auch keine Patientenorganisationen eingebunden. Das IQWiG begründet dies damit, dass sich keine externen Sachverständigen gefunden hätten, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllt hätten. Auch wären Anfragen bei Fachgesellschaften diesbezüglich erfolglos geblieben. Ebenso gingen nach Aussagen des IQWiG keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.</p> <p>Aus Sicht des vfa ist die fehlende Einbindung von externen Sachverständigen und Patienten für die Nutzenbewertung ein bedeutsames Problem. Die Anwendbarkeit des IQWiG Gutachtens muss damit in relevanten Teilen hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Einbindung von externen Sachverständigen und Patientenorganisationen bleiben wichtige Aspekte aus der klinischen Versorgungspraxis sowie aus der</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. 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</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sicht des Patienten in der Nutzenbewertung unberücksichtigt. Dies kann zu Fehleinschätzungen z. B. bezüglich der Eignung von Studien oder Endpunkten bzw. bei der Beurteilung des Zusatznutzens führen. Deshalb ist es aus der Sicht des vfa notwendig, dass bei <u>jeder</u> Nutzenbewertung auch entsprechende externe Expertise bzw. die Patientensicht eingebunden wird.</p> <p>Zu kritisieren ist darüber hinaus, dass das Auswahlverfahren der Sachverständigen nicht transparent ist. Zwar wird der Ablauf des Verfahrens lückenhaft auf der Webseite des IQWiG geschildert, die konkreten Gründe für eine mögliche Ablehnung bzw. Auswahl potenzieller Kandidaten wurden jedoch nicht dargestellt. Zudem wird nicht transparent, welche potenziellen Kandidaten vom IQWiG angeschrieben wurden, aber kurzfristig nicht verfügbar waren. Darüber hinaus ist unklar, wie viele Sachverständige aufgrund eines möglichen „Interessenkonflikts“ nicht zugelassen wurden. Dies ist von besonders großer Bedeutung, da das Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung möglicher Interessenkonflikte vollends intransparent ist.</p> <p>Insgesamt sollte das IQWiG den Auswahlprozess nach Sachverständigen und Patientenorganisationen transparenter gestalten. Die Recherche in der Sachverständigen-Datenbank und die anschließende Selektion sollte in guter Praxis dokumentiert werden. Dabei sollte zumindest dokumentiert werden, wie viele Kandidaten aufgrund bestimmter Kriterien ausgeschlossen wurden. Wurden Kandidaten angeschrieben, sollten diese auch transparent gemacht werden. Darüber hinaus ist zu fordern, dass das IQWiG das Vorgehen bei der Bewertung</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Interessenskonflikten transparent macht. Grundsätzlich ist der vfa dagegen Sachverständige aufgrund von „Interessenkonflikten“ auszuschließen. Insbesondere dann, wenn durch das IQWIG verschwiegen wird, wie genau „Interessenkonflikte“ bestimmt wurden. Die Intransparenz bei der Auswahl bezüglich sog. „Interessenkonflikte“ birgt das Risiko einer Nutzenbewertung, die nicht die gesamte Breite von Perspektiven berücksichtigt und damit auch nicht ausgewogen urteilen kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	15. November 2017
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 18, Zeilen 5-11	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG bemängelt ein nicht sachgerechtes Vorgehen bei der Betrachtung der einzelnen Patientenpopulationen wie folgt: „Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Ausnahme der Festlegung für SOF + RBV-therapieerfahrene Patientinnen und Patienten. Der G-BA legt für diese Patientenpopulation eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Der pU betrachtet die SOF + RBV-therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten nicht gesondert und subsummiert sie unter den Fragestellungen 1 bis 6 ohne Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u> Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für DAA (Direct Antiviral Agents)-therapieerfahrene Patienten ist erst nach Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens und damit nach der Abgabe des Dossiers erfolgt: Das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung für Glecaprevir/Pibrentasvir begann am 1. August 2017 (www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung), die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für DAA-therapieerfahrene Patienten erfolgte jedoch erst am 11. September 2017 (IQWiG-Nutzenbewertung: Seite 39,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Fußnote 11: Gemeinsamer Bundesausschuss. Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Verfahren: 2017-B-177-z Glecaprevir/Pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C: konsentiert im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA am 11.09.2017. [Demnächst verfügbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/303/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie.])</p> <p>Vor diesem Hintergrund war es dem pU nicht möglich, die Fragestellung im Dossier sachgerecht zu bearbeiten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: → Nicht zutreffend.</p>	
S. 25, Zeilen 24-33	<p><u>Anmerkung:</u> Ungeachtet der Tatsache, dass aufgrund der nicht vorliegenden randomisierten klinischen Studien (RCT) hierzu nicht weiter kommentiert wird, ordnet das IQWiG den Endpunkt dauerhaftes virologische Ansprechen (Sustained Virological Response; SVR) als Surrogatendpunkt ein.</p> <p>Position Gilead Sciences:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Der patientenrelevante Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch das Hepatitis C-Virus (HCV) ist das SVR, dessen Erreichen mit einem Rückgang der Mortalität und Morbidität durch die chronische Hepatitis C-Infektion verbunden ist. So konnte gezeigt werden, dass durch das Eliminieren des HCV das Risiko einer Leberdekompensation signifikant verringert wird. Wenngleich ein im Vergleich zu nie an chronischer Hepatitis C (CHC) erkrankten Menschen erhöhtes Risiko für Patienten mit Zirrhose verbleibt, nimmt für diese nach Erreichen des SVR das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) stark ab. Eine Virusfreiheit kann zudem eine deutliche Verbesserung der Entzündungs- und Fibrose-Grade der Leber sowie eine Verringerung des Risikos zur Ausbildung einer Insulinresistenz bewirken [1-3].</p> <p>Daher ist SVR der von Zulassungsbehörden empfohlene primäre Wirksamkeitsendpunkt bei Zulassungsstudien zur Bewertung von CHC-Therapien. Inzwischen wird für die klinische Entwicklung von DAA das SVR12 (dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie) als primärer klinischer Endpunkt empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf einer Datenauswertung der FDA, die eine hohe Konkordanz zwischen diesen beiden Endpunkten ergab [4].</p> <p>Die Bestimmung des SVR ist etablierte Praxis und das SVR wurde bei Patienten mit Hepatitis C vom G-BA in früheren Verfahren</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	bereits als patientenrelevant anerkannt [5-9]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> → Einordnung SVR als patientenrelevanter klinischer Endpunkt	

Literaturverzeichnis

- [1] Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):923-30.
- [2] Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011 Apr 1;52(7):889-900.
- [3] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584-93.
- [4] Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1450-5 e2.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 – Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Boceprevir. 2012.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Telaprevir. 2012.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 – Sofosbuvir. 2014.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.

**5.6 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),
Fachausschuss der Bundesärztekammer**

Datum	22.11.2017
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C), Nr. 553, A17-34, Version 1.0, Stand: 25.10.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Hepatitis C ist eine viral bedingte Entzündung der Leber, die nach meist asymptomatischer akuter Infektion bei den meisten Patienten chronisch verläuft (1). Dem Robert Koch-Institut (RKI) wurden im Jahr 2015 4887 Hepatitis-C-Erkrankungen (Erstdiagnosen) gemeldet, wobei bei Männern 8,2 Erstdiagnosen und bei Frauen 3,9 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner verzeichnet wurden (2).</p> <p>Häufigkeit und Verlauf der chronischen Hepatitis C (CHC)</p> <p>Für die Folgen der CHC ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser. Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Erkrankung mit persistierender Virusreplikation und – bei einem relevanten Teil der chronisch Infizierten – zu einer zunehmenden Fibrose bis zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des hepatozellulären Karzinoms (HCC) und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. Die CHC ist somit Ursache relevanter Morbidität und Mortalität.</p> <p>In der GKV-Zielpopulation ist nach der IQWiG-Dossierbewertung zu Sofosbuvir/Velpatasvir von 298.448 (179.069–358.138, einschließlich nicht diagnostizierter Patienten) erwachsenen Versicherten mit CHC auszugehen (3).</p> <p>Bedeutung der Sustained Virological Response (SVR) als Therapieziel</p> <p>Zur Bedeutung der SVR als Endpunkt in den klinischen Studien verweist die AkdÄ auf die Ausführungen in den Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir vom 7. November 2016</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und von Elbasvir/Grazoprevir vom 5. April 2017 (4;5). Es liegt eine breite Datenbasis vor, die die Einschätzung der AkdÄ stützt und beim Erreichen einer SVR eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose belegt (4). Im Gegensatz zum IQWiG, dessen Methodik eine Quantifizierung des Zusatznutzens nur auf Basis eines formal validierten Surrogatparameters erlaubt, erachtet die AkdÄ die Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis der SVR für möglich und notwendig.</p> <p>Nach einer aktuellen Metaanalyse von Ergebnissen vorwiegend aus Kohortenstudien geht eine Therapie mit antiviralen Mitteln bei CHC und speziell beim Erreichen einer SVR mit einer Reduktion des HCC-Risikos um etwa 80 % einher, einer Reduktion der Gesamtmortalität um etwa 75 % sowie der leberspezifischen Mortalität um 87 % (6). Aus Sicht der AkdÄ vermehrt sich daher weiterhin die Evidenz für den Zusammenhang zwischen einer SVR und direkt patientenrelevantem Nutzen.</p> <p>Bisherige Therapie der CHC</p> <p>Die Einführung der interferonfreien Behandlung der CHC mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (direct acting antivirals, DAA) veränderte die Behandlung der CHC dramatisch: Interferonfreie Behandlungsregime verursachen signifikant und klinisch relevant weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als die zuvor eingesetzte interferonbasierte Therapie und erreichen bei einem größeren Anteil der Patienten eine SVR – und dies bei kürzerer Behandlungsdauer. Zudem können viele Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen die Therapie mit Interferon früher eine Behandlung unmöglich gemacht hätten, heute interferonfrei und erfolgreich mit DAA behandelt werden. Die interferonbasierten Behandlungsregime werden daher in den aktuellen Leitlinien nicht mehr</p>	<p>In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu Beschlüssen im Anwendungsgebiet ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>empfohlen und gelten als obsolet (7;8).</p> <p>Die Auswahl und Dauer der Therapie mit DAA ohne oder in Kombination mit Ribavirin (RBV) wird bislang vor allem durch den Genotyp des HCV bestimmt, wobei bei HCV vom Genotyp 1 (GT1) auch der Subtyp (GT1a und GT1b) einen Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit und die Auswahl der Therapie hat. Für einzelne Therapieschemata und Patientengruppen sind zudem das Vorliegen und das Child-Pugh-Stadium einer Leberzirrhose, die Vorbehandlung mit interferonbasierter oder interferonfreier (DAA)-Therapie, die Ausgangsviruslast (als Determinante der empfohlenen Therapiedauer) und die Möglichkeit einer DAA-Resistenz des HCV zu beachten. Auch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz als Kontraindikation für Sofosbuvir ist bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen wie auch das Risiko von Medikamenteninteraktionen zwischen DAA und bereits verordneten weiteren Arzneimitteln (7;9;10).</p> <p>Die Therapie der CHC ist durch die Einführung von DAA insgesamt wesentlich erfolgreicher und verträglicher geworden, die Entscheidung über das für den jeweiligen Patienten bestmögliche Therapieregime aber auch deutlich komplexer.</p> <p>Aktuelle Therapie der CHC⁹</p> <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT1</u></p> <p>Der GT1 ist der in Deutschland am häufigsten auftretende Genotyp des HCV. Für seine Behandlung stehen bereits fünf zugelassene DAA-Kombinationsschemata zur Verfügung. Bei einigen Therapieschemata ist der Subtyp des HCV (GT1a oder GT1b) und für bestimmte</p>	<p>Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus auf der Bewertung der neu</p>

⁹ Die Reihenfolge der dargestellten Behandlungsoptionen entspricht der aktuellen AASLD-Leitlinie (9).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientengruppen das Vorbestehen einer resistenzassoziierten Virus-Variante (RAV) zu berücksichtigen (7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) (SVR12 93–98 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Eine Behandlung über 16 Wochen in Kombination mit RBV kann zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die EBR-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (11). • Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) (SVR12 97–99 %): Behandlung über zwölf Wochen bei GT1-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, bei dekomensierter Zirrhose in Kombination mit RBV. Der Subtyp des HCV hat keinen Einfluss auf die SVR12-Wahrscheinlichkeit und das Therapieregime. Eine Kombination mit RBV wird auch für GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach erfolgloser Vorbehandlung empfohlen (SVR12 96 %), da die SVR12 ansonsten nur 90 % beträgt. Alternativ kann eine 24-wöchige LDV/SOF-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Zirrhose erfolgen (SVR12 98–100 %). Liegt keine Zirrhose vor und ist der Patient therapienaiv, ist eine Therapieverkürzung auf acht Wochen bei weiblichem Geschlecht und bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast unter 6 Mio. IU/ml möglich. Beim IL28B-CC-Genotyp ist in der Kombination mit RBV eine Therapieverkürzung auf acht Wochen möglich (7). • Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose 	<p>zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt ist. In den aktuellen Leitlinien werden Empfehlungen für die seit 2014 zugelassenen „direct-acting antiviral agents“ (DAA) ausgesprochen. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander wird bisher nicht als abgeschlossen angesehen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen.</p> <p>Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden zum einen diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen festgestellt hat und zum anderen die in der Praxis etablierten Therapieregime.</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war die Wirkstoff-kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir noch in Verkehr. Zwischenzeitlich wurden Arzneimittel, welche die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir enthalten, vom pharmazeutischen Unternehmer vom deutschen Markt genommen und werden nicht mehr vertrieben. Folglich entfällt die Kombination als Therapieoption in der hier dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dasabuvir (DSV) + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) + ggf. RBV (SVR12 95–97 %): Das Behandlungsregime ist vom Subtyp des HCV abhängig, beim GT1b erfolgt die Behandlung ohne, beim GT1a immer in Kombination mit RBV. Während beim GT1b mit zwölfwöchiger Therapie unabhängig vom Vorliegen einer kompensierten Zirrhose eine SVR12 von 100 % beschrieben wird, ist beim GT1a in Kombination mit RBV von SVR12-Raten von 96–99 % auszugehen. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei negativen Prädiktoren für den Therapieerfolg wird empfohlen. Eine dekompensierte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation dar (7). DSV sowie die Fixkombination OBV/PTV/r sind in Deutschland nicht mehr auf dem Markt erhältlich, in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist diese noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt (7). • Simeprevir (SMV) + Sofosbuvir (SOF) (SVR12 79–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Die Therapieergebnisse sind bei GT1-Patienten mit Zirrhose schlechter (SVR12 79–88 %) als bei Patienten ohne Zirrhose. Beim GT1a und bei Leberzirrhose ist das Vorliegen von RAV zu berücksichtigen: Bei Patienten mit einer Q80K-Mutation des HCV wird eine SVR12 nur bei 74 % der Patienten erreicht. Dieses Therapieregime wird gemäß European-Association-for-the-Study-of-the-Liver(EASL)- und American-Asso- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ciation-for-the-Study-of-Liver-Diseases(AASLD)-Leitlinie aus dem Jahr 2017 für therapienaive Patienten nicht mehr empfohlen (9;10). Für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose wird es in der AASLD-Leitlinie als Alternative empfohlen (9). Auch in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Alternative (Evidenzlevel IIb) aufgeführt (7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daclatasvir (DCV) + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV, in Abhängigkeit vom Zirrhosestadium über zwölf bzw. 24 Wochen (bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B ist auch eine Therapie ohne RBV über 24 Wochen möglich) (7). Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 für therapienaive Patienten nicht mehr empfohlen (9;10). Für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose wird es in der AASLD-Leitlinie als Alternative empfohlen (9). Auch in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Alternative (Evidenzlevel IIb) aufgeführt (7). • SOF + RBV + ggf. pegyliertes Interferon (PEG-INF) (SVR12 86–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen und kann auf bis zu 24 Wochen verlängert werden, insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren für niedrigere Ansprechraten auf INF-haltige Therapien. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT2</u> Dieser Genotyp tritt in Deutschland selten auf.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (7;9). • SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Behandelt werden Patienten ohne Zirrhose, die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). In der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt (7). <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT3</u></p> <p>Der GT3 ist der zweithäufigste HCV-Genotyp in Deutschland.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (7;9). • Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) (SVR12 94–100 %): DAA-naive Patienten ohne Zirrhose werden über acht Wochen behandelt, DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) über zwölf Wochen. Bei DAA-naiven Patienten mit 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kompensierter Zirrhose und CHC vom GT3 kann eine Behandlung über acht Wochen erwogen werden (12). Dieses Therapieregime wird von der aktuellen EASL-Leitlinie nicht empfohlen, während die AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 es bereits als Alternative beim GT3 vorsieht (9;10).</p> <ul style="list-style-type: none">• DCV + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über 24 Wochen, bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B ist auch eine Therapie ohne RBV über 24 Wochen möglich (9). Das Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV ist prognostisch bezüglich des Erreichens einer SVR12 ungünstig und wird in der AASLD-Leitlinie neben Zustand nach Vorbehandlung als Kriterium für die Entscheidung zur Kombination mit RBV benutzt (9). Bei Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV wurden mit zwölfwöchiger DCV + SOF Therapie nur 54 % SVR12 erreicht (ALLY-3-Studie).• SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Diese Behandlung wird gemäß EASL-Leitlinie aus dem Jahr 2016 und AASLD-Leitlinie von 2017 nicht mehr empfohlen (9;10).• LDV/SOF (SVR12 97–99 %): Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung werden über 24 Wochen in Kombination mit RBV behandelt. Diese Behandlung wird gemäß der aktuellen AASLD-Leitlinie beim GT3 nicht empfohlen (9).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT4</u></p> <p>Der GT4 ist dem GT1 ähnlich, was sich in der Wirksamkeit der Therapieschemata widerspiegelt.</p> <ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekomensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (7). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).• EBR/GZR (SVR12 93–98 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Eine Behandlung über 16 Wochen in Kombination mit RBV kann zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IU/ml (11). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).• LDV/SOF (SVR12 ca. 95 %): Behandelt wird über zwölf Wochen, auch bei Zirrhose, sofern diese kompensiert ist. Bei dekomensierter Zirrhose wird zusätzlich RBV gegeben. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).• OBV/PTV/r + RBV (SVR12 100 %): Behandlung über zwölf Wochen, bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Diese Kombination ist in Deutschland nicht	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehr auf dem Markt erhältlich, in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist sie noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt, in der AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Alternative (7;9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMV + SOF (SVR12 79–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen bei Patienten ohne Zirrhose und über 24 Wochen bei kompensierter Zirrhose (nur zwölf Wochen, wenn in Kombination mit RBV). Dieses Therapieregime wird gemäß AASLD-Leitlinie nicht mehr empfohlen, während die aktuelle EASL-Leitlinie es als Alternative aufführt (9;10). • SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Behandelt werden Patienten ohne Zirrhose, die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). • DCV + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert (bei Zustand nach Lebertransplantation in Kombination mit RBV). Bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B wird entweder über zwölf Wochen in Kombination mit RBV oder über 24 Wochen ohne RBV therapiert. Die Kombination mit RBV wird bei Child-Pugh-C-Zirrhose über 24 Wochen gegeben (7). Dieses Therapieregime wird von den aktuellen EASL- und AASLD-Leitlinien aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen, während es in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 noch als Alternative (Evidenzlevel IIb) aufgeführt ist (7-9). 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT5 und GT6</u></p> <p>Diese Genotypen sind in Deutschland selten.</p> <ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (7). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 und in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 (Evidenzlevel IIb) als Mittel der Wahl empfohlen (7;9).• LDV/SOF (SVR12 97–99 %): Behandlung über zwölf Wochen bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, bei dekompensierter Zirrhose in Kombination mit RBV. Der Subtyp des HCV hat keinen Einfluss auf die SVR-Wahrscheinlichkeit und das Therapieregime. Eine Kombination mit RBV wird für therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose empfohlen (SVR12 96 %), da die SVR12 ansonsten nur 90 % beträgt. Alternativ kann eine 24-wöchige LDV/SOF-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Zirrhose erfolgen (SVR12 98–100 %). Liegt keine Zirrhose vor und ist der Patient therapienaiv, ist eine Therapieverkürzung auf acht Wochen bei weiblichem Geschlecht und bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast unter 6 Mio. IU/ml möglich. Beim IL28B-CC-Genotyp ist in der Kombination mit RBV eine Therapieverkürzung auf acht Wochen möglich (7). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 und in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 (Evidenzlevel IIb) als Mittel der Wahl empfohlen (7;9).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• SOF + RBV + ggf. PEG-INF (SVR12 86–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen und kann auf bis zu 24 Wochen verlängert werden, insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren für niedrigere Ansprechraten auf INF-haltige Therapien. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). <p><u>Weitere Therapieoptionen</u></p> <p>Im Juli 2017 wurde eine weitere DAA-Kombination zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• SOF/VEL/VOX (SVR12 94–100 %): DAA-naive Patienten ohne Zirrhose werden über acht Wochen behandelt, DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) über zwölf Wochen (12). <p>Dieses Therapieregime wird von der aktuellen EASL-Leitlinie sowie von der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 noch nicht empfohlen, da es erst im Juli 2017 zugelassen wurde (7;8). Die AASLD-Leitlinie vom September 2017 empfiehlt es als Alternative für therapienaive Patienten mit CHC vom GT3 und kompensierter Zirrhose und als Mittel der Wahl für SOF-vorbehandelte Patienten mit CHC vom GT1 sowie für mit NS5A-Hemmern vorbehandelte Patienten mit CHC vom GT1 unabhängig vom Zirrhosestatus (NS5A-Hemmer: DCV, LDV, OBV, VEL, EBR). Weiterhin wird die Kombination bei mit PEG-INF oder RBV vorbehandelten Patienten mit CHC vom GT3 und bei mit DAA vorbehandelten Patienten mit CHC vom GT4, 5, 6 unabhängig vom Zirrhosestatus als Mittel der Wahl empfohlen (9).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)</p> <p>Die Fixkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) wurde im Juli 2017 in Europa zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen zugelassen. Beide Wirkstoffe sind direkt antiviral aktiv, weisen aber unterschiedliche Wirkmechanismen auf. GLE ist ein pangenotypischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-codierten Polyproteins in reife Proteine erforderlich und somit für die Virusreplikation essenziell ist. PIB ist ein pangenotypischer Inhibitor von HCV-NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Aufbau von Virionen erforderlich ist (13).</p> <p>Die Fixkombination ist bei CHC vom GT1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) indiziert. Die Behandlung therapienaiver Patienten erfolgt über acht Wochen (ohne Zirrhose) und über zwölf Wochen (mit Zirrhose). Bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-INF + RBV +/- SOF oder mit SOF/RBV versagt hat, variiert die Behandlungsdauer zwischen acht und 16 Wochen abhängig vom GT und vom Zirrhosestatus (13). Bei Leberzirrhose mit mittelschwerer oder schwerer Funktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh B/C) wird GLE/PIB nicht empfohlen bzw. ist die Therapie kontraindiziert. Bei Lebertransplantierten wurde GLE/PIB bisher nicht untersucht. Für HIV-Koinfizierte gelten die gleichen Behandlungsregime wie bei Patienten ohne HIV Infektion. Eine Behandlung ist auch bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion möglich (14). Eine Therapie mit GLE/PIB nach Versagen einer Vorbehandlung mit NS5A- und/oder NS3/4A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (13).</p> <p>Das Therapieregime GLE/PIB wird in der AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 bereits als Mittel der ersten Wahl bei allen GT (mit oder ohne</p>	<p>Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus auf der Bewertung der neu</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zirrhose) empfohlen (9). Die aktuelle EASL-Leitlinie sowie die deutsche Leitlinie vom Dezember 2016 berücksichtigen GLE/PIB noch nicht, da es erst im Juli 2017 zugelassen wurde.	zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt ist. In den aktuellen Leitlinien werden Empfehlungen für die seit 2014 zugelassenen „direct-acting antiviral agents“ (DAA) ausgesprochen. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander wird bisher nicht als abgeschlossen angesehen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 9</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 45</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CHC.</p> <p>Der G-BA definierte für Patienten mit CHC <i>sieben</i> Fragestellungen, die in der Tabelle 1 aufgeführt sind.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und ZVT der Nutzenbewertung von GLE/PIB</p> <table border="1" data-bbox="295 715 1245 1377"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>CHC GT1^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + DSV (ggf. + RBV) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>CHC GT2^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/MEL</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>CHC GT3^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/MEL</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>CHC GT4^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + RBV <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>CHC GT5^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>CHC GT6^b</td> <td><u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u></td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	ZVT ^a	1	CHC GT1 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + DSV (ggf. + RBV) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF	2	CHC GT2 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/MEL	3	CHC GT3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/MEL	4	CHC GT4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + RBV <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF	5	CHC GT5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF	6	CHC GT6 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.</p>
Fragestellung	Indikation	ZVT ^a																					
1	CHC GT1 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + DSV (ggf. + RBV) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF																					
2	CHC GT2 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/MEL																					
3	CHC GT3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> SOF + RBV <i>oder</i> SOF/MEL																					
4	CHC GT4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r + RBV <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF																					
5	CHC GT5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> LDV/SOF																					
6	CHC GT6 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u>																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
Dossier pU, Modul 4A, S. 45–46	<table border="1" data-bbox="295 376 1245 595"> <tr> <td data-bbox="295 376 427 416"></td> <td data-bbox="427 376 633 416"></td> <td data-bbox="633 376 1245 416">LDV/SOF</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 416 427 595">7</td> <td data-bbox="427 416 633 595">SOF + RBV-therapieerfahrene Patienten</td> <td data-bbox="633 416 1245 595">Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.</td> </tr> </table> <p data-bbox="295 595 1245 759">a: Vom G-BA festgelegte ZVT b: Therapie-naive und therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit Ausnahme der SOF + RBV-therapierfahrenen Patientinnen und Patienten; für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und / oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, wird GLE/PIB gemäß Fachinformation nicht empfohlen.</p> <p data-bbox="295 759 1245 1015">Abweichend davon definiert der pharmazeutische Unternehmer (pU) nach dem HCV-Genotyp, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Vorliegen einer Lebertransplantation <i>zwölf</i> verschiedene Patientenpopulationen, respektive <i>zwölf</i> Fragestellungen. Für die Nutzenbewertung ist diese abweichende Einteilung aus Sicht der AkdÄ allerdings nicht relevant, da der pU für die von ihm gebildeten Subpopulationen keine vergleichenden Studien vorlegt.</p>			LDV/SOF	7	SOF + RBV-therapieerfahrene Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.	
		LDV/SOF						
7	SOF + RBV-therapieerfahrene Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.						
IQWiG Dossierbewertung, S. 9 Dossier pU, Modul 4A, S.46	<p data-bbox="295 1031 1245 1062"><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p data-bbox="295 1078 1245 1158">Die vom G-BA festgelegte ZVT für die jeweilige Fragestellung ist in Tabelle 1 aufgeführt.</p> <p data-bbox="295 1174 1245 1399">Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu, da sie dem Wissenstand zum Zeitpunkt der Festlegung entspricht. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass der Behandlungsstandard der CHC durch Neuzulassungen von DAA ständig im Fluss ist, sodass auch nationale und internationale Leitlinien laufend aktualisiert werden müssen. Bereits die im Dezember 2016 aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</p>	<p data-bbox="1276 1031 2067 1134">Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <p data-bbox="1276 1150 2067 1286">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p data-bbox="1276 1302 2067 1399">2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt im Gegensatz zu der im April und September 2017 aktualisierten AASLD-Leitlinie nicht alle heute verfügbaren DAA (7;9).</p> <p>Die ZVT des G-BA entspricht daher nicht mehr in allen Subindikationen dem heutigen Stand der medizinischen Erkenntnis, zusammengefasst in der AASLD-Leitlinie vom September 2017.</p> <p>Zum einen haben sich in einigen Indikationen weitere DAA-Kombinationen als gleichwertig mit den vom G-BA vorgegebenen gezeigt und werden in der Leitlinie zu den Mitteln der ersten Wahl gezählt; in anderen Indikationen werden vom G-BA als ZVT festgelegte DAA-Kombinationen in der AASLD-Leitlinie nicht mehr vorrangig (als Evidenzlevel Ia) oder gar nicht mehr genannt.</p> <p>Als Beispiel für die Unterschiede der ZVT des G-BA im Vergleich zu den Empfehlungen der AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 werden exemplarisch die Abweichungen für therapienaive Patienten aufgeführt. Auch bei therapieerfahrenen Patienten bestehen Unterschiede.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beim GT1 ohne Zirrhose empfiehlt die Leitlinie auch EBR/GZR oder SOF/VEL. • Beim GT1 mit Zirrhose wird auch EBR/GZR empfohlen. • Beim GT2 ohne Zirrhose SOF/RBV wird nicht mehr empfohlen, dafür SOF/VEL. • Beim GT3 ohne Zirrhose SOF/RBV wird nicht mehr empfohlen, dafür SOF/VEL oder DCV/SOF. • Beim GT4 ohne Zirrhose wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl sind SOF/VEL und OBV/PTV/r + DSV. 	<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Die Beschlüsse zu Boceprevir und Telaprevir stellen im Ergebnis Hinweise für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest (Boceprevir bzw. Telaprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin, Genotyp 1).</p> <p>Der Beschluss zu Sofosbuvir stellt im Ergebnis für therapienaive CHC-Patienten vom Genotyp 1 und für Patienten mit einer HCV/humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion (jeweils Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) und für therapienaive/therapieerfahrene HCV-Patienten vom Genotyp 3 (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Für Patienten vom Genotyp 2 stellt der Beschluss für therapienaive einen beträchtlichen und für therapieerfahrene ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.</p> <p>Der Beschluss zu Simeprevir stellt im Ergebnis einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Beim GT4 mit Zirrhose wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl sind SOF/VEL und OBV/PTV/r + DSV. • Beim GT5/6 wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl ist SOF/VEL. <p>Die Fixkombination OBV/PTV/r ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt verfügbar, sodass OBV/PTV/r + DSV als ZVT nicht mehr relevant ist und entsprechende Empfehlungen in den internationalen Leitlinien für die Versorgung von Patienten in Deutschland irrelevant sind.</p> <p>Beim GT1 wird vom G-BA keine Differenzierung in GT1a und GT1b vorgenommen. Dieses Vorgehen ist aus Sicht der AkdÄ trotz der bisher gering unterschiedlichen SVR12-Raten bei beiden Subtypen des Virus vertretbar.</p> <p>Die AkdÄ weist auch darauf hin, dass bei GT1–6 eine erfolglose Vortherapie bei der Festlegung der ZVT keinen Einfluss hat, mit Ausnahme einer SOF/RBV-Vortherapie, nach der der GBA eine patientenindividuelle Therapie als ZVT vorsieht.</p>	<p>(Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapie-naiven sowie therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4) und Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion ohne Zirrhose (jeweils Simeprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin) fest.</p> <p>Der Beschluss zu Daclatasvir zeigt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapie-naiven HCV-Patienten ohne Zirrhose (Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapie-naiven HCV-Patienten (Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin, Genotyp 4).</p> <p>Der Beschluss zu Ledipasvir/Sofosbuvir stellt im Ergebnis einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapie-naiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapie-naiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp-4-Infektion (Ledipasvir/Sofosbuvir) fest. Für HCV-Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose liegt bei Genotyp-1-Infektion ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor (Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin); für Patienten mit dekompensierter Zirrhose bei Genotyp-4-Infektion konnte kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Empfehlungen der Behandlungsregime für die Genotypen 5 und 6 sowie für Kombinationstherapien mit Ribavirin wurden erst zeitlich nach der Beschlussfassung in die Fachinformation aufgenommen. Da es sich nicht um</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Änderungen des Typs 2 nach Anhang 2 Nr. 2 Buchst. a der Verordnung EG/1234/2008 und somit nicht um ein neues Anwendungsgebiet gemäß 5. Kapitel § 2 Abs. 2 S. 1 Verfo handelte, waren diese Therapieregime nicht gesondert zu bewerten.</p> <p>Die Beschlüsse zu Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir stellen im Ergebnis für therapienaive und therapieerfahrene HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Für therapienaive und therapieerfahrene CHC-Patienten mit Zirrhose (Genotyp 1) und für Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor (jeweils Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ggf. plus Ribavirin). Der Beschluss zu Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zeigt zudem einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 4; Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin).</p> <p>Im Beschluss zu Sofosbuvir/Velpatasvir wurden die Patientengruppen HCV-Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose für Genotyp 1 bis 6 betrachtet und die Patientengruppen HCV-Patienten mit dekompensierter Zirrhose Genotyp 1 sowie Genotyp 2 bis 6. Es konnte bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 2) gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 3) gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin ein Anhaltspunkt für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie für Patienten mit dekompensierter Zirrhose Genotyp 2 – 6 gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden. Bei allen anderen Patientengruppen konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden.</p> <p>Der Beschluss zu Elbasvir/Grazoprevir stellt im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Ledipasvir/ Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (ggf. plus Dasabuvir) für HCV-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1) und keinen Zusatznutzen gegenüber Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin HCV-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 4) dar.</p> <p>zu 4. Die systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus auf der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt ist. In den aktuellen Leitlinien werden Empfehlungen für die seit 2014 zugelassenen „direct-acting antiviral agents“ (DAA) ausgesprochen. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe untereinander wird bisher nicht als abgeschlossen angesehen.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die einzelnen Patientengruppen werden Interferon-freie gegenüber Interferon-haltigen Behandlungsregimen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
		<p>bevorzugt berücksichtigt. Wie auch in den Tragenden Gründen zu den oben genannten Beschlüssen ausgeführt, sind Interferon-basierte Therapien assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen.</p> <p>Zur Einbeziehung der DAA in die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden zum einen diejenigen Behandlungsregime berücksichtigt, für die der G-BA in den oben genannten Beschlüssen nach § 35a SGB V einen Zusatznutzen festgestellt hat und zum anderen die in der Praxis etablierten Therapieregime.</p>												
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 10</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 591 ff.</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen</p> <table border="1" data-bbox="297 922 1218 1286"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>vom pU vorgelegte Daten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1, 3, 4, 5, 6</td> <td>CHC GT1, 3, 4, 5, 6</td> <td>Es wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt. Die Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB wurden deskriptiv dargestellt.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>CHC GT2</td> <td>RCT (CERTAIN-II) Intervention: GLE/PIB Vergleich: SOF + RBV^a</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>therapieerfahrene Patienten</td> <td>Fragestellung nicht bearbeitet</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: RBV-Dosierung nicht gemäß deutscher Fachinformation</p>	Fragestellung	Indikation	vom pU vorgelegte Daten	1, 3, 4, 5, 6	CHC GT1, 3, 4, 5, 6	Es wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt. Die Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB wurden deskriptiv dargestellt.	2	CHC GT2	RCT (CERTAIN-II) Intervention: GLE/PIB Vergleich: SOF + RBV ^a	7	therapieerfahrene Patienten	Fragestellung nicht bearbeitet	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene RCT in die therapienaive und therapieerfahrene (jedoch DAA-naive) japanische Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose vom Genotyp 2 eingeschlossen wurden.</p> <p>In der Studie wurde Glecaprevir/Pibrentasvir (300 mg/120 mg 1 x täglich), Behandlungsdauer 8 Wochen (N = 90), mit der Kombination Sofosbuvir + Ribavirin (Sofosbuvir 400 mg 1 x täglich + Ribavirin 600-1000 mg 2 x täglich), Behandlungsdauer 12 Wochen (N = 46), verglichen.</p> <p>In der japanischen Fachinformation werden für Ribavirin deutlich niedrigere Dosierungen als in der deutschen</p>
Fragestellung	Indikation	vom pU vorgelegte Daten												
1, 3, 4, 5, 6	CHC GT1, 3, 4, 5, 6	Es wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt. Die Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB wurden deskriptiv dargestellt.												
2	CHC GT2	RCT (CERTAIN-II) Intervention: GLE/PIB Vergleich: SOF + RBV ^a												
7	therapieerfahrene Patienten	Fragestellung nicht bearbeitet												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
		<p>Fachinformation empfohlen. Daher weicht die Dosierung von Ribavirin (in Kombination mit Sofosbuvir) in der Studie CERTAIN-II deutlich von den Dosierungsempfehlungen der deutschen Fachinformation ab. Alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (Sofosbuvir + Ribavirin) wurden unterhalb der in der deutschen Fachinformation empfohlenen Dosierung behandelt, wobei die Abweichungen im Extremfall bis zu 400 mg Ribavirin betragen (siehe Tabelle). Aus den vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers gehen darüber hinaus keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten im SOF + RBV-Arm der Studie CERTAIN-II in den in der folgenden Tabelle dargestellten 3 Gewichtgruppen hervor.</p> <table border="1" data-bbox="1294 866 1973 1201"> <thead> <tr> <th data-bbox="1294 866 1485 962"></th> <th colspan="3" data-bbox="1485 866 1973 962">Gewichtsgruppe Dosierung n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1294 962 1485 1082">CERTAIN-II</td> <td data-bbox="1485 962 1648 1082"> ≤ 60 kg KG 600 mg RBV 22 (47,3) </td> <td data-bbox="1648 962 1812 1082"> > 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV 19 (41,3) </td> <td data-bbox="1812 962 1973 1082"> > 80 kg KG 1000 mg RBV 5 (11,0) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1294 1082 1485 1201">Deutsche Fachinformation</td> <td colspan="2" data-bbox="1485 1082 1727 1201"> < 75 kg KG 1000 mg RBV 38 (81,7) </td> <td data-bbox="1727 1082 1973 1201"> ≥ 75 kg KG 1200 mg RBV 8 (18,3) </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1294 1201 1973 1364"> a: Schätzung des Körpergewichts unter Annahme einer Normalverteilung mit Erwartungswert 61,05 und SD 15,46; N = 46; die Werte für den Erwartungswert und die SD wurden aus den Angaben zum Körpergewicht (Mittelwert, SD) im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II entnommen. KG: Körpergewicht; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gewichtgruppe; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung </p>		Gewichtsgruppe Dosierung n (%)			CERTAIN-II	≤ 60 kg KG 600 mg RBV 22 (47,3)	> 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV 19 (41,3)	> 80 kg KG 1000 mg RBV 5 (11,0)	Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG 1000 mg RBV 38 (81,7)		≥ 75 kg KG 1200 mg RBV 8 (18,3)
	Gewichtsgruppe Dosierung n (%)													
CERTAIN-II	≤ 60 kg KG 600 mg RBV 22 (47,3)	> 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV 19 (41,3)	> 80 kg KG 1000 mg RBV 5 (11,0)											
Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG 1000 mg RBV 38 (81,7)		≥ 75 kg KG 1200 mg RBV 8 (18,3)											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>■</p> <p>Tabelle: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen</p> <p>Nach Schätzung des IQWiG wurden circa 54 % (ca. 25/46) der Patienten mit 400mg Ribavirin weniger behandelt als in der deutschen Fachinformation vorgesehen (siehe Tabelle).</p> <p>Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese unterschiedlichen Dosierungen nicht nur möglicherweise unterschiedliche pharmakokinetische Voraussetzungen japanischer bzw. deutscher Patienten berücksichtigen, sondern auch pharmakogenetische Unterschiede vorliegen, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Ribavirin beeinflussen können, ist eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten vor, um den Einfluss der zu niedrigen Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte abschließend abschätzen zu können.</p> <p>Die Studie CERTAIN-II wird aufgrund dieser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 11 DossierpU, Modul 4A, S. 95ff; 153 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 11 DossierpU, Modul 4A, S. 95 DossierpU, Modul 4A, S. 52 ff.</p> <p>DossierpU, Modul 4A, S. 564</p>	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Für die Fragestellungen 1 und 3–6 legt der pU keine Vergleiche mit der ZVT vor (weder direkt noch indirekt vergleichende Studien) und präsentiert lediglich deskriptive Ergebnisse aus prospektiven Studien ohne Vergleichsgruppe mit der ZVT.</p> <p>Für GT1 liegt ein randomisierter Vergleich von GLE/PIB mit OBV/PTV/r vor, aber nicht mit OBV/PTV/r + DSV (CERTAIN-I). Für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich fehlt jedoch ein Vergleich von OBV/PTV/r mit OBV/PTV/r + DSV.</p> <p>Der pU reicht für Fragestellung 2 (Patienten mit CHC vom GT2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) die direkt gegen die ZVT (SOF + RBV) vergleichende, randomisierte Studie M15-828 (CERTAIN-II) ein. In CERTAIN-II ist RBV jedoch bei allen Patienten in Bezug auf die Empfehlungen in der deutschen Fachinformation von RBV unterdosiert, nach Schätzung des IQWiG betrug die Unterdosierung bei über 50 % der Patienten 400 mg/d. Die Studie stellt damit keinen Vergleich mit der ZVT dar und wird auch vom pU nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ kann SOF/RBV darüber hinaus nicht mehr als adäquate ZVT angesehen werden, da diese Kombination nach den aktuellen Empfehlungen nicht mehr die vorzugsweise empfohlene DAA-Therapie beim GT2 darstellt (9).</p> <p>Zwei weitere randomisierte Studien bzw. Studien mit randomisierten Vergleichen sind veröffentlicht worden, allerdings nicht gegen die vom GBA festgelegte ZVT. Diese Studien sind daher für diese Nutzenbewertung nicht relevant und werden in der IQWiG-Dossierbewertung nicht gesondert erwähnt (15;16).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht für keine der definierten Fragestellungen den Nachweis eines Zusatznutzens als belegt an. Dies entspricht der Bewertung des pU.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung zu, die sich aus der Methodik und den Kriterien des Nutzenbewertungsverfahrens ergibt. Direkte Vergleiche von GLE/PIB mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT wurden vom pU nicht vorgelegt, relevante adjustierte indirekte Vergleiche und eine einfache Gegenüberstellung der Ergebnisse z. B. zur SVR12 und wichtiger unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur ZVT auch nicht.</p> <p>Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass ein Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in Anbetracht von SVR12-Raten von in der Regel über 95 % für DAA bei adäquater Therapiedauer und ggf. Kombination praktisch nicht mehr belegbar sein wird.</p> <p>Für GLE/PIB zeigt der Vergleich der erreichten Ergebnisse zur SVR, zur Lebensqualität, zu den schweren unerwünschten Ereignissen und zu den Abbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen – dass auch aus Sicht der AkdÄ von einer Gleichwertigkeit mit der vom G-BA festgelegten ZVT ausgegangen werden kann.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist bei Gleichwertigkeit des therapeutischen Nutzens zu bewerten, dass GLE/PIB als pangenotypisch wirksame DAA-Therapie das Risiko vermindert, durch ungenügende Berücksichtigung von Auswahlkriterien nicht pangenotypischer Behandlungsalternativen eine für den Patienten nicht optimale Therapie zu wählen. In der praktischen Handhabung der Therapie von CHC besteht damit ein durchaus beträchtlicher Vorteil für GLE/PIB.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorteil der kürzeren Therapiedauer</p> <p>Im Vergleich zu der bereits in Deutschland zugelassenen weiteren pangenotypischen DAA-Fixkombination SOF/VEL unterscheidet sich GLE/PIB nicht bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit, aber durch den Vorteil, dass GLE/PIB bei mehreren Subpopulationen nur für acht Wochen und damit kürzer als SOF/VEL verabreicht werden muss.</p> <p>Dies ist auch für den Vergleich von GLE/PIB mit EBR/GZR oder SOF/VEL beim GT1, mit SOF/VEL beim GT4 und auch für den Vergleich von GLE/PIB mit SOF/VEL beim GT5/6 zutreffend.</p> <p>Vorteil der Einsetzbarkeit bei Leberzirrhose ohne RBV</p> <p>Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ist GLE/PIB die einzige DAA-Kombination, die nicht mit dem nebenwirkungsreichen RBV kombiniert werden muss. GLE/PIB wird hier über zwölf Wochen eingesetzt.</p> <p>Vorteil der Einsetzbarkeit bei Niereninsuffizienz</p> <p>Ein weiterer durchaus klinisch relevanter Vorteil besteht in der Einsetzbarkeit von GLE/PIB auch bei Patienten in jedem Stadium einer Niereninsuffizienz.</p> <p>Zusammenfassende Bewertung</p> <p>Mittlerweile ist für jede Behandlungssituation bei CHC eine hochwirksame Behandlung mit DAA-Kombinationen verfügbar. Die Auswahl des jeweils richtigen Therapieregimes ist jedoch hoch komplex, da als Kriterien Genotyp, Zirrhosestatus, Nierenfunktion bzw. -insuffizienz, Vorbehandlung mit DAA und Infektion mit Virusmutanten mit erhöhter Resistenz zu beachten sind. Die vom G-BA gewählte ZVT spiegelt diese Komplexität der Therapieentscheidung wider. Eine ZVT im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="138 726 280 845">IQWiG Dossierbe- wertung, S. 13 ff.</p> <p data-bbox="138 869 280 957">DossierpU, Modul 4A, S. 126</p>	<p data-bbox="280 375 1265 478">Sinne einer pangenotypischen Behandlungsoption unter Einschluss der Patienten mit kompensierter Zirrhose hätte vom G-BA gar nicht benannt werden können.</p> <p data-bbox="280 486 1265 694">Der Stellenwert von GLE/PIB besteht in der pangenotypischen Therapierbarkeit der CHC mit einer einzigen Wirkstoffkombination in einer, einmal täglich über nur acht (zwölf) Wochen zu verabreichenden Formulierung unabhängig von der Nierenfunktion. Der Vorteil von GLE/PIB besteht also darin, <i>eine</i> Standardbehandlung für alle Genotypen zu ermöglichen und dies unabhängig von der Nierenfunktion.</p> <p data-bbox="280 702 1265 949">Die in der Dossierbewertung des IQWiG bemängelte zu niedrige RBV-Dosierung in der CERTAIN-II-Studie führte bereits bei mehr als einem Drittel der Patienten im RBV-Arm zu einer Anämie (im Gegensatz zum GLE/PIB-Arm). Bei einer noch höheren RBV-Dosierung wäre diese Nebenwirkung zweifellos noch häufiger bzw. ausgeprägter aufgetreten. GLE/PIB weist somit im Vergleich zu RBV-haltigen Therapieregimes einen durchaus relevanten geringeren Schaden auf.</p> <p data-bbox="280 957 504 997">Offene Fragen</p> <p data-bbox="280 1005 1265 1252">Die AkdÄ weist darauf hin, dass für Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B/C), für Patienten mit HIV-Koinfektion und für Patienten mit Lebertransplantation und CHC keine ausreichenden Daten zu GLE/PIB vorliegen, obwohl eine Zulassung für lebertransplantierte und HIV-koinfizierte Patienten formal gegeben ist, während es für Patienten mit dekompensierter Zirrhose Child-Pugh B nicht empfohlen wird und bei Child-Pugh C kontraindiziert ist (13).</p> <p data-bbox="280 1260 1265 1372">Weiterhin erscheint die insgesamt geringe Fallzahl in den Studien (insbesondere für die GT4–6) kritisch (in Tabelle 3 dargestellt). Gerade im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen, aber auch auf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 725 ff., 735 ff., 816 ff.</p>	<p>Hinblick der Wirksamkeit bei diesen Genotypen, ist daher die Übertragbarkeit der Ergebnisse der anderen DAA auf die Kombination GLE/PIB nicht abschließend geklärt.</p> <p>Tabelle 3: Patientenzahlen (17-19)</p> <table border="1" data-bbox="295 539 1160 927"> <thead> <tr> <th>Genotyp der CHC</th> <th>GT1</th> <th>GT2</th> <th>GT3</th> <th>GT4</th> <th>GT5</th> <th>GT6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Zulassungsstudien (20)</td> </tr> <tr> <td>Gesamtanzahl behandelter Patienten</td> <td>998</td> <td>466</td> <td>643</td> <td>182</td> <td>32</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Zusätzlich im Dossier des pU (Modul 4a) berücksichtigte Studien:</td> </tr> <tr> <td>CERTAIN I</td> <td>167</td> <td>29</td> <td>32</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>CERTAIN II</td> <td>0</td> <td>90</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>EXPEDITION II</td> <td>97</td> <td>9</td> <td>25</td> <td>17</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>1262</td> <td>594</td> <td>700</td> <td>199</td> <td>32</td> <td>51</td> </tr> </tbody> </table>	Genotyp der CHC	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6	Zulassungsstudien (20)							Gesamtanzahl behandelter Patienten	998	466	643	182	32	48	Zusätzlich im Dossier des pU (Modul 4a) berücksichtigte Studien:							CERTAIN I	167	29	32	0	0	0	CERTAIN II	0	90	0	0	0	0	EXPEDITION II	97	9	25	17	0	3	Gesamt	1262	594	700	199	32	51	
Genotyp der CHC	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6																																																				
Zulassungsstudien (20)																																																										
Gesamtanzahl behandelter Patienten	998	466	643	182	32	48																																																				
Zusätzlich im Dossier des pU (Modul 4a) berücksichtigte Studien:																																																										
CERTAIN I	167	29	32	0	0	0																																																				
CERTAIN II	0	90	0	0	0	0																																																				
EXPEDITION II	97	9	25	17	0	3																																																				
Gesamt	1262	594	700	199	32	51																																																				
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu und sieht nach den anzuwendenden Kriterien den Zusatznutzen von GLE/PIB bei CHC gegenüber der vom G-BA vorgegebenen ZVT als nicht belegt an.</p> <p>Die AkdÄ sieht aber in der Verfügbarkeit einer pangenotypischen Behandlungsoption, die auch bei kompensierter Zirrhose und bei Niereninsuffizienz einsetzbar ist und keine Kombination mit RBV erfordert, einen klinischen Fortschritt.</p>																																																									

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): GBE-Themenheft Hepatitis C: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 22. November 2017). Berlin, 25. Juli 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/29_16.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 22. November 2017). Epidemiologisches Bulletin, 2016; 29: 256-268.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sofosbuvir/Velpatasvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 448: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1612/2016-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir_D-247.pdf (letzter Zugriff: 22. November 2017). Köln, Auftrag: A16-48, Version 1.0, IQWiG-Bericht–Nr. 448, Stand: 13. Oktober 2016.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C), Nr. 448, A16-48, Version 1.0, Stand: 13. Oktober 2016. Berlin, Stand: 7. November 2016.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C), Nr. 492, A16-75, Version 1.0, Stand: 10. März 2017. Berlin, Stand: 5. April 2017.
6. Bang CS, Song IH: Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2017; 17: 46.
7. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS): Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/2016-AG4-Therapie-Leitlinie-Hepatitis-C_23.11.2016_FINAL.pdf (letzter Zugriff: 22. November 2017). Stand: Dezember 2016.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2016; 66: 153-194.
9. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Letzte Änderung: 21. September 2017.
10. Sacco R, Mirabile A, Giacomelli L et al.: Report from european association for the study of the liver: HCC Summit, Geneva, Switzerland, 2-5 February 2017. Future Oncol 2017; 13: 1297-1300.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2016.
12. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.
13. AbbVie Ltd: Fachinformation "Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.
14. Gane E, Lawitz E, Pugatch D et al.: Glecaprevir and Pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. N Engl J Med 2017; 377: 1448-1455.

15. Gane E, Poordad F, Wang S et al.: High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 151: 651-659 e651.
16. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A et al.: Glecaprevir and Pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology* 2017; 66: 389-397.
17. Rockstroh JL, K.; Viani, R.M.; Orkin, C.; Wyles, D.; Luetkemeyer, A.; Soto-Malave, R.; Flisiak, R.; Bhagani, S.; Sherman, K.E.; Shimonova, T.; Ruane, P.; Sasadeusz, J.; Slim, J.; Zhang, Z.; Ng, T.I.; Trinh, R.; Sulkowski, M.: Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 Study. *Journal of Hepatology* 2017; Volume 66: Supplement, Seite 102–103.
18. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F et al.: Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2017.
19. Chayama K, Suzuki F, Karino Y et al.: Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2017.
20. European Medicines Agency (EMA): Maviret[®] – Glecaprevir/Pibrentasvir: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004430/WC500233679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004430/WC500233679.pdf) (letzter Zugriff: 21. November 2017). EMA/449689/2017, Procedure No. EMEA/H/C/004430/0000, London, 22. Juni 2017.

5.7 Stellungnahme Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.

Datum	22. November 2017
Stellungnahme zu	Maviret® (Glecaprevir/Pibrentasvir)
Stellungnahme von	<p style="text-align: right;">dagnä</p> <p style="text-align: right;">Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Glecaprevir (GLE) 300mg/Pibrentasvir (PIB) 120mg (Maviret®) wurde im September 2017 in Europa eine weitere Fixkombination zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) zugelassen. Im Unterschied zu den bisher zugelassenen Kombinationstabletten handelt es sich um eine Kombination aus einem HCV-Proteaseinhibitor und einem HCV-NS5A-Inhibitor. Beide Inhaltsstoffe werden einmal am Tag eingenommen (drei Tabletten). Die Kombination wirkt pangenotypisch, therapiert also jede chronische HCV-Infektion unabhängig vom Genotyp und Subtyp. Für therapienaive und vorbehandelte Patienten gilt eine allgemeine Therapiedauer von 8 Wochen für Patienten ohne Leberzirrhose bzw. von 12 Wochen für Patienten mit Leberzirrhose. Lediglich Patienten mit einer HCV-Genotyp 3-Infektion, die mit einer Interferon- und/oder Sofosbuvir-haltigen Kombination vorbehandelt wurden, sollten 16 Wochen therapiert werden. Für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie mit einem NS5A-Inhibitor oder HCV-Proteaseinhibitor versagt hat, wird Maviret® nicht empfohlen.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht für Maviret® insgesamt keinen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Sofosbuvir/Ledipasvir, Paritaprevir, Ombitasvir +/- Dasabuvir +/- Ribavirin, Sofosbuvir/RBV oder</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für die Fragestellungen</p> <p>a) Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1, b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2, c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3, d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4 und e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5 6 f) Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin - Vorbehandlung</p> <p>keine direkt vergleichenden Studien von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag ist nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.</p>

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten vor, um den Einfluss der zu niedrigen Ribavirin Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte abschließend abschätzen zu können.</p> <p>Die Studie CERTAIN-II wird aufgrund dieser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
<p>Stellungnahme der dagnä:</p> <p>Die dagnä stellt fest, dass die Verfügbarkeit von GLE/PIB die Möglichkeiten der interferonfreien Therapie der chronischen Hepatitis C in Deutschland erweitert. Die Heilungschancen von > 90% für praktisch alle Patientengruppen im Indikationsgebiet stellen sich in diesem Zusammenhang im klinischen Alltag als gleichwertig zur festgelegten ZVT dar. Anders als das IQWiG kann die dagnä zudem das gesamte GLE/PIB-Studienprogramm in die Bewertung des klinischen Nutzens einbeziehen. Dabei sind insbesondere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in speziellen Patientenpopulationen für den klinischen Alltag wichtig. Hervorzuheben ist, dass die Zulassung von GLE/PIB eine kurze interferonfreie Standardtherapie unabhängig vom HCV-Genotyp ermöglicht. Jede mögliche Therapievereinfachung lässt das Ziel einer HCV-Elimination in Deutschland näher rücken.</p> <p>In den Zulassungsstudien von Maviret® erzielten fast 100% der Patienten ohne Leberzirrhose nach 8-wöchiger Therapie (bei kompensierter Leberzirrhose: 12 Wochen) eine Heilung. Die Therapieabbruchrate lag unter 1%. Somit ist aus Sicht der dagnä auch ohne direkt vergleichende Studie die Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination gegeben. Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit Genotyp-3-Infektion und Vorgeschichte von</p>	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert für die Fragestellungen</p> <p>a) Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1,</p> <p>b2) Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2,</p> <p>c) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 3,</p> <p>d) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Genotyp 4 und</p> <p>e) Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit den Genotypen 5 6</p> <p>f) Patienten mit Sofosbuvir+Ribavirin - Vorbehandlung</p> <p>keine direkt vergleichenden Studien von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 ohne Zirrhose legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CERTAIN-II vor. eine Übertragbarkeit der Daten der Studie CERTAIN-II auf den deutschen Versorgungsalltag ist nicht mit ausreichender Sicherheit möglich.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten vor,</p>

intravenösem Drogengebrauch.

Die Expedition-4-Studie untersucht Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (1). Auch hier lag die Heilungsrate nach 12 Wochen Maviret® bei 97%. Eine Anpassung der Dosierung von GLE/PIB ist bei Niereninsuffizienz oder Dialyse nicht notwendig, womit GLE/PIB die einzige pangenotypische Kombination für diese Patienten darstellt. Für HCV-Genotyp 3-Infizierte mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist GLE/PIB – sofern veraltete interferonhaltige Behandlungsoptionen ausgeschlossen werden – alternativlos.

Niereninsuffiziente HCV-infizierte Patienten wurden vom IQWiG nicht als eine spezielle Patientenpopulation eingestuft. Festzustellen ist jedoch, dass chronisch HCV-Infizierte ein um 23% höheres Risiko haben, eine CKD zu entwickeln (2). In Deutschland sind etwa 4,7% der Patienten unter Hämodialyse mit HCV infiziert (3). Schon bei einer glomerulären Filtrationsrate von < 30 ml/min können Sofosbuvir haltige DAA Kombinationen (Harvoni®, Eplclusa® und Vosevi®) nicht mehr eingesetzt werden.

Mit dem Markteintritt von GLE/PIB haben sich zudem die Kosten für die medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis C für viele Patientengruppen reduziert. Die dagnä begrüßt diese Entwicklung ausdrücklich.

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat sich in den letzten Jahren rasant entwickelt. Bei guter Verträglichkeit und Heilungsraten > 90% für die meisten Patienten wird ein Zusatznutzen neuer DAA-Kombinationen gegenüber der angepassten ZVT schwer nachzuweisen sein. Der klinische Mehrwert erschließt sich aktuell aus der einfachen Handhabung des vorgestellten Therapieregimens und dem Schließen von Behandlungslücken für spezielle Patientenpopulationen.

um den Einfluss der zu niedrigen Ribavirin Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte abschließend abschätzen zu können.

Die Studie CERTAIN-II wird aufgrund dieser Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis:

- 1) Gane et al., N Engl J Med 2017; 377:1448-1455**
- 2) Park H et al., J Viral Hepat 2015; 22:897-905**
- 3) Goodkin DA et al., Am J Nephrol 2013; 38:405-412**

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Glecaprevir/Pibrentasvir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2017
von 11.12 Uhr bis 12.04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Drechsler

Frau Dr. König

Frau Schmidt

Frau Dr. Unnebrink

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dransfeld

Frau Dr. Hüging

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Grandt

Herr Dr. Rosien

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)**:

Herr Dr. Christensen

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Niederau

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, beim §-35a-Verfahren zu Maviret zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Dieses Verfahren basiert auf der Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Oktober 2017, zu der zum einen AbbVie Stellung genommen hat, dann die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Bundesverband der niedergelassenen Gastroenterologen, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter und schließlich Gilead Sciences und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Teilnehmer feststellen. Für AbbVie müssten Frau Dr. Drechsler, Frau Dr. König, Frau Schmidt und Frau Unnebrink da sein – ja –, dann für die AkdÄ Herr Professor Grandt und Herr Dr. Rosien – sie sind auch da – sowie für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Niederau – ja. Frau Dransfeld und Frau Dr. Hüging sind nicht da, Gilead fehlt ganz, sie streichen wir. Herr Rasch und Herr Werner vom vfa sind auch wieder da. Dann haben wir sie alle.

(Zuruf: Herr Dr. Christensen ist auch da!)

– Entschuldigung, ja, klar. Anwesend ist auch der Vertreter der dagnä, Herr Dr. Christensen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zur Bewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Für uns wäre ganz wichtig, dass wir uns heute über die Frage unterhalten, ob zum Beispiel weitere Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geplant sind oder bereits laufen. Dann treibt uns die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CERTAIN II auf den deutschen Versorgungskontext etwas um, die nur japanische Patienten einschloss: Ist das möglich, yes or no? Wir müssten uns auch darüber unterhalten, wie groß die Gruppe der Patienten ist, die mit einem direkt aktiven antiretroviralen Wirkstoff, insbesondere mit NS3/4A- oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt bzw. nicht vorbehandelt worden sind.

Darüber hinaus wäre, sofern das hier an dieser Stelle beantwortet werden kann, die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer sehr interessant, ob Sie etwas zu der Marktrücknahme von Viekirax oder Exviera sagen können. Beide Arzneimittel waren ja Teil der zVT, und das hat ja dann doch einige Probleme gegeben. Aber, wie gesagt, das ist möglicherweise dann auch mit Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen behaftet und verbunden. Aber wenn Sie es beantworten könnten, wäre es gut. – Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Drechsler, bitte schön.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte und die freundliche Begrüßung. Zu Beginn stelle ich meine Kolleginnen vor, die mich heute begleiten. Zu meiner Rechten sitzt Frau Schmidt; Frau Schmidt ist in der Abteilung Market Access die Hauptverantwortliche für

das Frühbewertungsossier von Maviret. Daneben sitzt Frau König; Frau König leitet in der Medizin das Team in der Virologie und verantwortet damit die medizinischen Inhalte. Zu meiner Linken sitzt Frau Unnebrink. Sie unterstützt als Statistikerin bei methodischen und statistischen Fragen. Ich leite in der Abteilung Market Access das Team für Dossiererstellungen und Gesundheitsökonomie.

Es freut uns, zu Maviret, das zur neuen Generation der pangenotypischen HCV-Medikamente gehört, Stellung zu nehmen. Wir gehen zunächst auf die folgenden, aus unserer Sicht zentralen Themen ein, erstens den bestehenden medizinischen Bedarf zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, zweitens auf die Deckung des medizinischen Bedarfs durch Maviret und drittens auf die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Dossiereinreichung.

Zum ersten Punkt, dem medizinischen Bedarf: Bis zur Markteinführung von Maviret bestand bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C trotz der Verfügbarkeit mehrerer direkt antiviraler Arzneimittel weiterhin ein medizinischer Bedarf, da bei bestimmten Patientengruppen keine zugelassene Interferon-freie Therapie zur Verfügung stand, lange Therapiedauern von zwölf bis 24 Wochen notwendig waren und eine eingeschränkte Verträglichkeit unter Behandlung durch den Einsatz von Ribavirin vorlag. Insbesondere bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Dialysepflicht bei den Genotypen 2, 3, 5 und 6 besteht ein hoher medizinischer Bedarf, da für diese Patienten vor Maviret keine direkten antiviralen Arzneimittel zur Verfügung standen. Der hohe und teils ungedeckte medizinische Bedarf wurde ebenfalls durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA bestätigt, die Maviret in einem beschleunigten Zulassungsverfahren bewertet hat.

Nun zum zweiten Punkt, zur Deckung des medizinischen Bedarfs durch Maviret: Der medizinische Nutzen von Maviret wurde durch die Zulassung bestätigt. Einen Zusatznutzen haben wir nicht beansprucht. Maviret stellt jedoch eine aus unserer Sicht sehr relevante Therapieoption im Bereich der chronischen Hepatitis C dar. So konnte im Studienprogramm von Maviret gezeigt werden, dass über alle Genotypen hinweg hohe Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens von 97 Prozent bei therapie-naiven Patienten ohne kompensierte Zirrhose erreicht wurden. Bei dieser Patientengruppe und damit für die Mehrheit der Patienten in Deutschland ist nun eine Behandlungsdauer von nur acht Wochen als Standard anzusehen. Bei allen Genotypen erfolgt die Behandlung ohne Ribavirin. Eine Bestimmung der Resistenzen, der Nierenfunktion, Subgenotypen oder Ausgangsviruslast ist vor Therapiebeginn mit Maviret nicht notwendig. Zusätzlich steht Patienten mit Genotyp 2, 3, 5 und 6 mit schwerer Nierenfunktionsstörung einschließlich Dialysepflicht mit Maviret erstmals eine direkt antivirale Therapieoption zur Verfügung. Zudem zeigt sich eine sehr gute Verträglichkeit. Damit deckt Maviret einen Großteil des bestehenden therapeutischen Bedarfs.

Zum dritten Punkt, der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das IQWiG hat in seiner Bewertung darauf hingewiesen, dass wir die Patientengruppe der mit Sofosbuvir plus Ribavirin vorbehandelten Patienten nicht gesondert dargestellt haben. Das Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Maviret wurde im Juli dieses Jahres beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht. Im September wurden wir schriftlich über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Maviret bei mit Sofosbuvir plus Ribavirin vorbehandelten Patienten informiert. Somit war es nicht möglich, diese Fragestellung im Dossier darzustellen.

Nach unserer Auffassung schließt die Subpopulation auch Patienten ein, die mit Sofosbuvir plus Ribavirin plus Interferon vorbehandelt wurden. Zugelassene Arzneimittel in diesem Anwendungsgebiet sind unter anderem Harvoni und Vosevi. Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor; aufgrund von rückläufigen Patientenzahlen sind sie auch nicht geplant. Somit kann ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe nicht belegt werden.

Es sei zusammengefasst: Mit Maviret steht eine neue pangenotypische und wirtschaftliche, direkt antivirale Therapie zur Verfügung, die den bestehenden medizinischen Bedarf deckt. Maviret führt bei der Mehrheit der Patienten in Deutschland innerhalb von acht Wochen zu hohen Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens bei einem sehr guten Verträglichkeitsprofil. Zudem ist Maviret das erste antivirale Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, das bei Patienten mit Genotyp 2, 3, 5 und 6 mit schwerer Niereninsuffizienz inklusive Dialysepflicht eingesetzt werden kann.

Vielen Dank. Nun freuen wir uns auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich will nur den letzten Punkt aufgreifen, damit wir uns da jetzt nicht großartig verkämpfen. Aus meiner Sicht ist es in der Tat so, dass sich durch die im September erfolgte Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die mit Sofosbuvir und Ribavirin vorbehandelten Patienten keine Auswirkung auf die Nutzenbewertung ergeben; denn für die Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 ist Maviret die aktuell einzig zugelassene Therapieoption. Allerdings liegen für diese Patienten keine kontrollierten Studien vor, wie Sie es auch gesagt haben. Es gibt auch keine vernünftigen indirekten Vergleiche gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie, sodass wir da jetzt philosophisch darüber streiten können. Am Ende des Tages ergibt sich aber aus dieser Änderung der zVT eben keine Veränderung, die das Ergebnis der Nutzenbewertung berührt. Das muss man, glaube ich, klipp und klar sagen. – Herr Kaiser, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde das auch nur unterstützen. Vielleicht noch ein Hinweis: Die Abgrenzung der Gruppe der mit Sofosbuvir und gegebenenfalls mit Ribavirin erfahrenen Patienten erfolgt ja nicht einfach nur aus Anlass dessen, dass der G-BA dazu eine Vergleichstherapie festgelegt hat. In Ihrer eigenen Fachinformation wird diese Gruppe abgegrenzt, mit teilweise auch unterschiedlichen Behandlungsdauern. Insofern macht es schon Sinn, diese Gruppe unterschiedlich zu betrachten. Aber aufgrund der Tatsache, dass Sie für keine der Gruppen selber Daten vorgelegt haben, außer der einen direkt vergleichenden Studie, die aber keinen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigt, ist das für das Gesamtergebnis, denke ich, auch ohne weitere Auswirkung. Da muss man halt sehen, wie man dann den Beschluss macht; aber für die Nutzenbewertung selbst hat das, denke ich, für die Aussage keine Auswirkung. – Ansonsten habe ich keine Kommentare. Es sind ja im Wesentlichen auch keine Datenvergleiche hier vorgelegt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie haben ja eben herausgestellt, dass Sie einen Vorteil darin sehen, dass eine pangenotypische Behandlung letztendlich möglich ist. Dennoch muss doch eine Testung erfolgen, weil beim Genotyp 3 doch eine längere Behandlungsdauer vorgeschrieben ist. Also, das leuchtet mir jetzt noch nicht ganz ein. Wir müssen ja eigentlich den Genotyp

kennen; denn sonst wissen wir nicht, ob acht Wochen oder 16 Wochen behandelt werden muss. Außerdem möchte ich gerne noch einmal auf das zurückkommen, was Herr Professor Hecken eben in der Einleitung angesprochen hat. Könnten Sie bitte ausführen, warum die Ombitasvir-Kombination nicht mehr auf dem Markt ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau König, bitte.

Frau Dr. König (AbbVie): Zu Ihrer ersten Frage. Die Genotypisierung ist bei therapie-naiven Patienten nicht relevant. Sie haben recht, dass bei Patienten, die mit Sofosbuvir oder Ribavirin vorbehandelt sind, eine Genotypisierung sinnvoll ist, weil die Behandlungsdauern sich gerade bei Genotyp 3 unterscheiden. Aber für naive Patienten ist die Genotypisierung nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da gibt es Widerspruch. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Wir haben einmal in der Fachinformation nachgeschaut, und unseres Erachtens – – Frau Wenzel-Seifert?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Mit und ohne Zirrhose!)

– Mit und ohne Zirrhose, ja, okay. – Nein, dann haben wir uns vertan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann zur zweiten Frage, wenn sie beantwortet werden soll. – Frau Schmidt.

Frau Schmidt (AbbVie): Zum zweiten Sachverhalt, der Herausnahme von Viekirax und Exviera aus dem Vertrieb: Wir sind der Auffassung, dass mit Maviret eine neue pangenotypische Generation als Arzneimittel verfügbar ist. Das Arzneimittel hat den Vorteil, dass eben die Mehrheit der Patienten in Deutschland mit der neuen standardisierten Therapiedauer von acht Wochen behandelt werden kann, ohne Ribavirin und mit einem sehr guten Verträglichkeitsprofil. Somit haben wir uns entschieden, Viekirax und Exviera aus dem Markt zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wegmann, bitte.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine Frage zu den niereninsuffizienten Patienten. Sie sind darauf eingegangen, dass die niereninsuffizienten Patienten mit Genotyp 2, 3, 5 und 6 jetzt behandelt werden können. Können Sie etwas dazu sagen, wie groß der Anteil der Patienten mit diesen Genotypen unter den niereninsuffizienten Patienten ist? Ich stelle auch noch die Frage an die Fachgesellschaft, ob noch etwas dazu gesagt werden kann, inwieweit es wirklich ein relevanter Anteil ist, die unter diesem Genotyp leiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmidt.

Frau Schmidt (AbbVie): Aufgrund mangelnder Daten können wir leider keine Aussage darüber treffen, wie groß der Anteil der Patienten mit der Nierenfunktionsstörung bei den Genotypen 2, 3, 5 und 6 ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann hat Herr Christensen das Wort. Anschließend würde ich Herrn Grandt und Herrn Niederau bitten, dazu etwas zu sagen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Es gibt keine Gruppendaten dazu. Es gibt ungefähr 50.000 Dialysepatienten, 4 Prozent sollen literarisch Hepatitis-C-infiziert sein, sicherlich auch in diesem Bereich eher mehr Genotyp-1-Patienten. Wenn man das einmal so herunterbricht, geht es wahrscheinlich eher um Patientenzahlen im Hunderterbereich, ungefähr, sage ich jetzt einmal. Aber es gibt keine Gruppendaten dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitergehende Erkenntnisse bei Ihnen, Herr Grandt?

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich glaube, Zahlen gibt es tatsächlich nicht; aber die Tatsache, dass man diese Patienten behandeln kann, ist selbstverständlich durchaus wichtig. Insofern ist das ein klinisch relevanter Aspekt. Vielleicht noch Folgendes bezüglich der Genotypisierung: Das ist eine müßige Diskussion. Sie haben alle den Genotyp schon, bevor das losgeht; bei ihnen ist immer der Genotyp bestimmt, ob man es muss oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Niederau. – Jetzt gingen viele Hände hoch.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ja, Daten genau dazu gibt es wirklich nicht. Aber unter den Niereninsuffizienten sind sicherlich auch Patienten mit Drogenkarriere, sodass ich glaube, dass so der Prozentsatz bei den Genotyp-3-Patienten plus Genotyp 2 wahrscheinlich doch auch ungefähr 20 Prozent betragen wird, also vielleicht etwas niedriger als bei der Gesamtpopulation, aber nicht unerheblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht darf ich gerade anschließen, weil die Frage noch im Raum steht, Herr Professor Niederau, Herr Professor Grandt: Wie sieht es mit der Übertragbarkeit der japanischen Erkenntnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus? Gibt es da aus Ihrer Sicht Unterschiede?

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ja, es gibt ja eine – – Darf ich erst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grandt war sowieso gerade am Eingießen des Kaffees. Deshalb habe ich Sie zuerst genannt, um das hier sozialverträglich zu gestalten. Sie merken, Fürsorgepflicht ohne Ende.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ja. – Die japanische Studie ist ja eher eine kleine Studie, und nach allem, was wir bisher wissen, geht es japanischen HCV-Patienten nicht so ganz anders als denjenigen in der restlichen Welt, auch wenn sich die Japaner sonst zum Teil genotypisch sehr unterscheiden, was Arzneimittel angeht. Aber es gibt ja eine große Studie an nichtjapanischen Patienten mit Niereninsuffizienz, fast 100; sie beantwortet die Frage weitgehend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Professor Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Das würde ich genauso sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau van Brömmel-Wegmann und Frau Bickel.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich wollte noch eine Nachfrage zu den Genotypen der niereninsuffizienten Patienten stellen, und zwar deshalb, weil man dem Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zu Elbasvir/Grazoprevir, das auf der Internetseite des G-BA zugänglich ist, entnehmen kann, dass es eine Stellungnahme gab, dass gute Daten aus der Literatur aus diesem Bereich vorliegen und dass die Nierenpatienten vorwiegend unter Genotyp 1 leiden, weil sie anders als Drogenpatienten eben nicht über Drogen infiziert worden sind, sondern über nosokomiale Blutprodukte. Könnten Sie zu dieser Meinung noch einmal Stellung nehmen, inwiefern da Unklarheiten herrschen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wen soll ich jetzt fragen? – Frau Drechsler, weil ich Stirnrunzeln bei Herrn Professor Grandt und bei Herrn Professor Niederau sehe. – Nein, der Gesichtsausdruck von Herrn Niederau ist neutral. – Also fange ich mit Frau Schmidt an, komme dann zu dem stirnrunzelnden Herrn Grandt und anschließend zu Herrn Niederau. – Frau Drechsler, bitte.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Da Sie gesagt haben, es sei eine Stellungnahme aus einem anderen Verfahren, die wir aktuell nicht vorliegen haben, können wir dazu jetzt leider keine Auskunft geben, welche Quellen genau hierin genannt worden sind und ob sie valide sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Um die Protokolle plastischer zu gestalten: Frau Drechsler hat dies auch mit neutralem Gesichtsausdruck gesagt. – Jetzt der stirnrunzelnde Professor Grandt. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich glaube, es ist relativ schwierig abzuschätzen, welchen Effekt das hat. Man kann natürlich postulieren, dass Patienten, die in der Vergangenheit häufiger Blutprodukte bekommen haben, stärker betroffen sind. Wir wissen aber eben auch, dass Niereninsuffizienz aus unterschiedlichsten Ursachen auftritt. Dementsprechend ist eben auch davon auszugehen, dass eine bestimmte Anzahl der Patienten mit anderen Genotypen eine Niereninsuffizienz hat. Dafür ist es eben wichtig, dass man ein Medikament hat, mit dem man diese Patienten dann auch behandeln kann. Das ist dann tatsächlich für sie entscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ich habe es eigentlich schon gesagt: Ich denke, die Genotyp-1-Patienten sind wahrscheinlich in der Gruppe die häufigsten, und wenn ich sagte, Genotyp 2, 3 sind 20 Prozent, dann heißt das ja, dass 80 Prozent Genotyp 1 sind, weil Genotyp 5 und 6 in Deutschland ja praktisch gar nicht vorkommen. Aber immerhin 20 Prozent, würde ich schätzen, sind Genotyp 2 und 3 auch in dieser Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Bickel und anschließend Frau Grell.

Frau Bickel: Ich habe zunächst eine Frage an die AkdÄ hinsichtlich Ihrer Stellungnahme. Sie stimmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst einmal zu, aber geben auch zu bedenken, dass gewisse von uns bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapien eigentlich nicht mehr dem Therapiestandard entsprechen würden. Da führen Sie aus, dass bei Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose auch die Kombination von Elbasvir plus Grazoprevir empfohlen werden würde, beim Genotyp 2 und 3 würden Sofosbuvir plus Ribavirin nicht

mehr empfohlen, und schließlich beim Genotyp 4 bis 6 sei Ledipasvir/Sofosbuvir, also die vom G-BA bestimmte zVT, nur nach nachrangig, wohingegen Sofosbuvir plus Velpatasvir bevorzugt werde. Könnten Sie dazu noch einmal etwas sagen? Dazu würde ich die Frage gern auch an die beiden anderen Kliniker stellen, wie sie das beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Grandt, bitte.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Wir wollten damit eigentlich nur zeigen, dass das ein Gebiet ist, auf dem sich die medizinische Erkenntnis und die Verfügbarkeit von Arzneimitteln für die Behandlung der Patienten relativ rasch ändert, sodass das nicht irgendwie ein Vorwurf an den G-BA ist, sondern einfach ein Attestieren der schnellen Veränderung, die dazu führt, dass man zwangsläufig im Laufe dieser Verfahren immer wieder sehen wird, dass sich dann die Vergleichstherapie oder zumindest der medizinische Standard ändert, was man eben in den Beurteilungen berücksichtigen muss. Aber das wird sicherlich eine Zeitlang auch noch so anhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage dazu, und Frau Wenzel-Seifert.

Frau Bickel: Mich würde hierzu auch die Auskunft der anderen Kliniker interessieren. Aber was gibt denn dann den Ausschlag? Sie haben ja eigentlich fast alle gleich gute SVR-Raten. Aber was gibt denn den Ausschlag bei Ihrer Therapieauswahl?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir von links nach rechts an: Herr Grandt, Herr Christensen, Herr Niederau.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Zum einen ist es natürlich die Zulassung, zum anderen ist es die Beurteilung des Zusatznutzens durch den G-BA, und dann ist es nach den Patientengruppen natürlich schon relativ schwierig. Die Faktoren, die da entscheidend sind, kennen Sie ja; sie haben Sie in Ihren Fragestellungen auch jeweils aufgegriffen. Das bedeutet, die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie ist heute so hoch wie nie zuvor, und zwar praktisch für alle betroffenen Patienten sehr gut. Die Komplexität der Therapieentscheidung ist aber immens und dementsprechend auch das Risiko, dort nicht präzise das bestmögliche, sondern das preiswerteste Medikament zu erwischen. Eine pangenotypische Behandlungsoption ist dann natürlich ein Vorteil, weil das Risiko, dort etwas falsch zu machen, deutlich geringer ist, und insofern ist das für den Kliniker damit ein Stückchen einfacher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Im klinisch-praktischen Bereich ist die ganze Therapielandschaft ein bisschen übersichtlicher geworden. Es gibt unter anderem – das werden Sie alle wissen – auch von den Kostenträgern Informationen, die wohl an alle Behandler gegangen sind und in denen in Form von Ampelsystemen oder ähnlichen Tabellen Kombinationen für bestimmte Genotypen und Behandlungssituationen empfohlen werden, die durchaus als Grundlage für solche Entscheidungen dienen können.

Der Rest ist dann sehr individuell. Das heißt, Komorbiditäten müssen berücksichtigt werden, Wechselwirkungen spielen nach wie vor eine große Rolle, und da gibt es auch unterschiedliche Charakteristika für die unterschiedlichen Medikamente; die Nierenfunktion

ist hier schon diskutiert worden. In eine solche Therapieentscheidung fließen also sehr viele Faktoren ein, und insofern bleibt es natürlich auch immer ein Stück weit eine individuelle Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Frau Bickel? – Dann Nachfrage dazu, Frau Bickel.

Frau Bickel: Dazu habe ich noch eine Nachfrage. Ich kenne diese Empfehlung der Kassen nicht. Das sind dann aber kostengetriebene Entscheidungen, also Genotyp und dann eben nach Kosten?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Genau. Das hat sicherlich schon viel mit Rabattverträgen und Ähnlichem zu tun, die es da mittlerweile wohl relativ flächendeckend gibt. Aber die Grundlage ist natürlich durchaus auch eine fachliche Entscheidung. Es geht natürlich nicht primär um Kosten, aber das ist sicherlich der Hintergrund; das muss man so sagen.

Frau Bickel: Okay. – Sehen Sie denn einen Vorteil eines achtwöchigen Behandlungsregimes im Vergleich zu zwölf Wochen? Das postuliert ja der Hersteller. Ich persönlich halte zwölf Wochen auch nicht für besonders lang. Vielleicht könnten Sie dazu auch noch einmal etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich glaube, das kommt in der Tat wiederum auf den individuellen Patientenfall an. Es ist mitunter nicht sehr wichtig für Patienten, ob sie nun acht oder zwölf Wochen mit einem gut verträglichen Regime behandelt werden. Aber es gibt durchaus Situationen, in denen das ganz relevant ist, zum Beispiel bei drogenabhängigen Patienten, die sich in einer Langzeittherapie befinden, die zeitlich begrenzt ist. Das ist eine sehr gute Gelegenheit – die Patienten sind in dieser Situation ja stabil –, dann auch die Hepatitis C zu behandeln, und in einer solchen Konstellation spielen plötzlich vier Wochen weniger eine sehr große Rolle. Also, es kommt tatsächlich darauf an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Die ursprüngliche Frage betraf ja auch Genotyp 2 und 3 mit Sofosbuvir, Ribavirin und Sofosbuvir/Ledipasvir als zweckmäßige Vergleichstherapien. Diese Therapien werden von den Klinikern für diese Genotypen nicht mehr benutzt. Sie stehen beim IQWiG oder beim G-BA noch darin, werden aber klinisch nicht benutzt, weil sie Ribavirin beinhalten und wir heute eben ohne Ribavirin auskommen. Jetzt sogar mit acht Wochen. Das Ledipasvir wirkt beim Genotyp 3 gar nicht; da haben Sie also praktisch eine Sofosbuvir-Monotherapie. Diese beiden Vergleichstherapien sollte man also eigentlich streichen. Zudem ist natürlich die Achtwochentherapie ganz offensichtlich auch noch viel preiswerter als die Zwölfwochentherapie, was der Kliniker natürlich auch unmittelbar weiß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Grell, Frau Müller und Frau Wenzel-Seifert. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Auf der einen Seite finde ich es natürlich sehr schön, dass Maviret bei niereninsuffizienten Patienten untersucht wurde. Aber wenn ich auf der anderen Seite in die Fachinformation gucke, so gibt es ja für Ribavirin-freie gar keine Kontraindikation, sondern

mehr so das Wording: Es ist nicht untersucht worden. Das lässt uns Ärzte ja immer so ein Stückchen alleine. Aber dass es nun richtig kontraindiziert ist, habe ich eigentlich nicht gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niederau, Sie schütteln den Kopf.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ja. Wir haben ja ganz viel Erfahrung mit Ribavirin, über fast 20 Jahre, und es ist einsetzbar, aber es ist extrem schwierig. Sie müssen dann vielleicht so eine Tablette nach der Dialyse geben. Sie machen den Effekt an den Nebenwirkungen fest. Also, Sie müssen sozusagen zu einer Anämie steuern, was natürlich für den Kliniker ziemlich blöd ist, weil die Leute schon mit einer Anämie starten. Also, in Bezug auf Ribavirin sind wir heilfroh, dass wir das losgeworden sind. Es ist nicht streng kontraindiziert, aber der Kliniker würde dies gerade bei Dialysepatienten extrem ungern tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Der Punkt ist ja vor allem das Sofosbuvir, das ja bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von kleiner 30 einfach nicht mehr einzusetzen ist. Der Metabolit kumuliert und ist dann auch potenziell toxisch. Es gibt keine kontrollierten Studien, die das bei wirklich niereninsuffizienten Patienten nachgewiesen und untersucht hat. Immerhin ist Sofosbuvir für einen Großteil der übrigen antiviralen Therapien deren fester Bestandteil. Das ist durchaus da auch ein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Das ist eben genau das, was mich gewundert hat. Ich zitiere aus der Fachinformation zu Harvoni:

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ... < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurde die Sicherheit von Harvoni nicht untersucht.

Unter Kontraindikation steht gar nichts. Für mich ist das eben die Schwierigkeit, dass wir jetzt für dieses Produkt – das empfinde ich als sehr gut – klare Daten haben, aber dennoch die Fachinformation des Herstellers also nicht ausschließt, dass man es einsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich glaube, die Kliniker und Praktiker werden mir zustimmen, dass das ein Patientenkontext ist, bei dem man natürlich ungern Experimente macht. Wenn dann bei einem solchen Patientenkontext keine Daten zur Sicherheit und vielleicht auch zur Wirksamkeit da sind, dann wird man es tunlichst dort nicht einsetzen, es sei denn, man hat vielleicht große Not, die ich mir aber nicht vorstellen kann, weil es eben auch Alternativen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert dazu und dann Herr Grandt.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Direkt zur Niereninsuffizienz: Ich glaube, die Diskussion mit Sofosbuvir ist eine andere. Aber es ist ja nun keinesfalls so, dass es sonst nichts anderes gibt, was man bei Niereninsuffizienz einsetzen kann. Elbasvir/Grazoprevir ist auch eine

Kombination, bei der keine Dosisanpassung erforderlich ist. Hierzu sind auch Studien vorgelegt worden; unglücklicherweise war im letzten Verfahren gegen BSC die zVT, die wir dann dafür bestimmt haben, eigentlich die Ombitasvir-Kombi, die Sie vom Markt genommen haben. Aber es ist eben nicht so, dass die genannte Kombination jetzt die einzige ist.

Ich habe jetzt aber noch eine andere Frage, falls wir auf ein anderes Thema zurückgehen, zur zVT, weil es da natürlich ein Thema ist. Gerade nachdem Ombitasvir jetzt nicht mehr auf dem Markt ist, werden wir uns mit der zVT beschäftigen müssen. Dann kann man auch noch einmal ganz genau und gründlich hingucken; das muss man ja sowieso tun. Was uns hierzu doch sehr interessiert, ist der Einwand von Herrn Professor Grandt zur Nachrangigkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei Genotyp 4 bis 6. Bei Genotyp 4 kann ich mir, weil da Ribavirin teilweise noch eingesetzt wird, ungefähr vorstellen, dass das ein Grund ist, warum bei einigen, aber auch nicht bei allen Patienten mit Genotyp 4 Ledipasvir/Sofosbuvir ungünstig ist; ansonsten ist es dieselbe Zeit, zwölf Wochen Therapiedauer. Aber wie sieht es bei 5 und 6 aus? Aus dem, was wir aus der Leitlinie herauslesen und was wir aus unseren Nutzenbewertungen wissen, zeigt sich jetzt eigentlich erst einmal kein klares Kriterium, warum man Sofosbuvir/Ledipasvir im Vergleich zu Sofosbuvir/Velpatasvir als nachrangig einstufen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Grandt an, wobei auch die Frage von Frau Grell noch als Basisfrage im Raum steht. Da haben Sie sich auch noch gemeldet, ebenso wie zur zVT. – Danach kommen Herr Christensen, Frau König und dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Zur zVT kurz noch. Wir haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es eben Unterschiede zwischen den Empfehlungen der AASLD-Leitlinie und den Festlegungen der zVT durch den G-BA gibt, und haben diese Unterschiede aufgeführt. Wir haben nicht versucht, die verschiedenen Empfehlungen zu bewerten und noch einmal eine ganz eigenständige Empfehlung dann weiterzugeben. Ich glaube, die Botschaft ist hier einfach: Therapiestandards entwickeln sich in diesem Gebiet relativ schnell weiter, was wir in den letzten Monaten und Jahren hierbei gesehen haben.

Zur Frage der Niereninsuffizienz muss ich noch einmal Folgendes sagen: Wenn man weiß, dass eine Substanz potenziell wenig geeignet oder zur Behandlung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ungeeignet ist und der Hersteller in der Fachinformation keine Angaben dazu macht, was bei diesen Patienten zu erwarten ist, dann ist das eigentlich keine Basis für einen Arzt, die Substanz bei diesen Patienten einzusetzen, wenn andere Substanzen bei gleicher Indikation verfügbar sind, für die gezeigt worden ist, dass man sie auch bei diesen Patienten sicher verwenden kann. Man muss als Arzt auch davon ausgehen, dass Hersteller ja für Patienten, bei denen sie selbst denken, dass die Substanz nicht geeignet ist, das vielleicht eher ausschließen, als durch Untersuchungen zu dokumentieren, dass das nicht funktioniert, sodass wir aufgrund der Fachinformation aus ärztlicher Sicht sagen würden: Das ist eine Substanz, die man bei diesen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht einsetzen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Sie hatten gerade noch das Zepatier angesprochen, also Grazoprevir/Elbasvir. Die Zulassung besteht ja nur für den Genotyp 1 und den Genotyp 4, und wir reden über andere Genotypen. – Dies vielleicht noch einmal kurz dazu.

Ich glaube, zumindest in der Praxis wird Sofosbuvir/Ledipasvir, sofern es noch eingesetzt wird, dann für acht Wochen verordnet, weil es eben auch wiederum eine kurze Behandlung ist. Ansonsten gibt es im Vergleich zu der Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir einfach keinen Vorteil. Sie sprachen es gerade schon an: Es gibt Genotypen, bei denen unter Umständen Ribavirin dazu gegeben wird, bei denen bei Sofosbuvir/Ledipasvir Ribavirin noch eine Rolle spielt. Das ist eben bei der anderen Kombination nicht der Fall, und insofern wird es einfach auch in der Klinik wirklich nachrangig eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau König.

Frau Dr. König (AbbVie): Ich wollte etwas zum Einsatz von Elbasvir/Grazoprevir bei niereninsuffizienten Patienten sagen, aber es hat sich durch den Beitrag von Herrn Christensen erübrigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Hatte ich Sie noch einmal gesehen, Herr Grandt? – Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich wollte es noch einmal unterstreichen: Die Diskussion über acht Wochen oder zwölf Wochen betrifft einen für viele Patienten tatsächlich nicht relevanten Unterschied. Der relevante Unterschied ist, wie gut verträglich die Therapie ist. Da ist natürlich eine Therapie, die ohne Ribavirin durchgeführt werden kann, aus der Erfahrung deutlich verträglicher und zu präferieren für Arzt und Patienten im Vergleich zu einer Therapie, die dann mit Ribavirin erfolgen muss, und dies nicht nur bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ich betone noch einmal, dass es ja einen Grund gibt, warum wir das Sofosbuvir bei den niereninsuffizienten Patienten nicht einsetzen, der über die fehlende Untersuchung hinausgeht. Wir wissen ja, dass die Substanz, also wie Prodrug, erheblich kumuliert. Das heißt, es ist nicht theoretisch. Sonst haben wir im Beipackzettel häufig die Angabe, es sei nicht untersucht, und wir machen es dann doch. Aber hier wissen wir ja, dass es ein potenziell großes Problem gibt. Deswegen ist es ja auch nicht untersucht. Es geht hier über diesen rein semantischen Teil hinaus: Wir ahnen ja, dass es große Probleme geben könnte, und deswegen machen wir es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, ich will es noch einmal ausdrücklich unterstreichen, weil ich die jetzt geführte Diskussion doch schon etwas schwierig fand. Es geht über die Semantik im Beipackzettel hinaus. Es gibt möglicherweise keine Evidenz, aber doch sehr starke Anhaltspunkte dafür, dass das, was im Beipackzettel nicht adressiert wird, im realen Versorgungskontext negativ konnotiert werden muss. Vor diesem Hintergrund glaube ich, dass es ganz wichtig ist, dass wir das noch einmal unterstrichen haben. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte nur ganz kurz auf einen Punkt zurückkommen, der ganz am Anfang von Herrn Professor Hecken ebenfalls angesprochen wurde: Wir haben für zwei Genotypen die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir als zVT bestimmt, und zwar für Patienten ohne Zirrhose. Jetzt frage ich noch einmal nach der

Entscheidung zur Marktrücknahme und danach, welche Rolle die Hepatotoxizität dabei spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmidt.

Frau Schmidt (AbbVie): Im Hinblick auf die Marktrücknahme von Viekirax und Exviera ist das aus unserer Perspektive ein Thema in der zukünftigen Erstattungsbeitragsverhandlung. Bei der Rücknahme war, wie gesagt, der Fokus von unserer Seite, dass Maviret eine neue Generation eines pangenotypischen Arzneimittels mit einer ribavirinfreien kurzen Therapiedauer von acht Wochen darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Dann nehme ich zur Kenntnis, dass die Entscheidung, dass sozusagen Ihr neues Produkt das alte ersetzen soll, eine wirtschaftliche Entscheidung gewesen ist und nichts mit der – Für uns ist das ja wichtig. Wenn wir es als zVT für Patienten bestimmen, die nun keine Zirrhose haben, auch keine kompensierte, dann ist es natürlich wichtig, wenn es da Probleme gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Drechsler, dann Herr Christensen.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Die Marktrücknahme erfolgte einfach aufgrund der Tatsache, dass wir mit Maviret wirklich einen neuen Therapiestandard sehen. Es ersetzt nicht Viekirax und Exviera, es ist wirklich besser. Es führt bei hohen Ansprechraten und einer sehr guten Verträglichkeit bei der Mehrheit der Patienten innerhalb von acht Wochen zu wirklich guten Resultaten bei einer sehr guten Verträglichkeit. Das war letztendlich auch der Grund; denn Sie haben wirklich ein besseres Präparat, das jetzt den Patienten zur Verfügung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie sagen jetzt, Sie sehen eine bessere Wirksamkeit, und deshalb nehmen Sie sozusagen Ihr erstes Präparat vom Markt.

(Frau Dr. Drechsler [AbbVie] nickt)

Aber mit der Toxizität, mit der es da ja Probleme gab, hatte das nichts zu tun?

(Frau Dr. Drechsler [AbbVie] schüttelt den Kopf)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, die Frage wird von Frau Drechsler mit Kopfschütteln verneint; es hatte also keinen Zusammenhang zur Toxizität. – Jetzt habe ich aber eine Reihe von provozierten Fragen oder auch Wortmeldungen. – Frau Bickel, dann Herr Christensen und Frau van Bömmel-Wegmann.

Frau Bickel: Dazu würde mich jetzt auch noch einmal die Sicht der Kliniker interessieren: Wie bewerten Sie es, dass Ombitasvir, also diese Fixkombination, jetzt vom Markt gegangen ist? Ist das für Sie eine entscheidende Therapiealternative gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir Sie: Herrn Christensen, dann Herr Niederau, anschließend Herr Grandt oder Herr Rosien noch dazu.

Ich sage einmal: Ich sehe aufgrund der hohen ethischen Verantwortung, der auch pharmazeutische Unternehmen unterliegen, selbstverständlich keinen Zusammenhang zwischen der Frage des Erstattungsbetrages oder des Preises und den jetzt vom Markt genommenen Komparatoren, die ja doch die billigste zVT waren und in bestimmten Bereichen auch sicherlich ihren Platz im Therapieregime hatten. Aber ich stelle das ausdrücklich nicht als Grund fest; denn wir haben gehört, Sie sind von der Wirksamkeit der neuen Wirkstoffklasse überzeugt und sagen, dass alles andere eigentlich nicht mehr imstande ist, dagegen anzustinken, völlig unabhängig vom Preis. Das glaube ich einfach einmal, weil Vorweihnachtszeit ist und wir ja versuchen müssen, relativ sündenfrei in die weihnachtliche Phase zu gehen.

Das war aber die nichtklinische Bewertung: Herr Christensen, Herr Niederau, Herr Grandt und dann Frau van Bömmel-Wegmann.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich hätte ja fast gesagt, dem, was Sie gerade gesagt haben, ist nichts hinzuzufügen. Es gibt aber vielleicht doch noch den einen oder anderen Punkt.

Tatsächlich ist es so, dass es zumindest erst einmal für das Viekirax und das Exviera nicht einen einzigen Vorteil gegenüber Maviret oder wahrscheinlich auch Epclusa gibt, abgesehen von der Nierengeschichte, die wir schon hinreichend diskutiert haben. Es ist mit Ritonavir geboostert, das heißt, Sie haben eine Substanz darin, die es wiederum schwierig macht, mit Medikamentenwechselwirkungen, es gibt unterschiedliche Therapiedauern, also ein eher komplexes Regime, relativ viele Tabletten. Es hatte seinen Platz, absolut; aber wenn es irgendwann auch bessere Regime gibt, dann ist es meines Erachtens folgerichtig, dass das Zweitbeste dann doch vom Markt verschwindet. Es reißt keine Lücke, wenn es jetzt verschwindet; das kann man so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage. Aber ich kann anhand dessen, wie Sie es jetzt dargestellt haben, davon ausgehen, dass es sich ohnehin auch ohne eine Marktrücknahme in diese Richtung entwickelt hätte, weil Sie dann als Experten entsprechend entscheiden?

(Zustimmung von Herrn Dr. Christensen [dagnä])

Es wäre also nicht notwendig gewesen, es vom Markt zu nehmen. – Gut. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Ja, wir brauchen Exviera/Viekirax nicht mehr; das ist ganz einfach. Es gibt keinen Grund mehr, das zu geben. Wir haben ein paar andere Alternativen, und es ist auch das vorletzte Mal, dass wir uns in den nächsten Jahren hier sehen werden, weil es auch keine neuen Therapien mehr geben wird, bis auf eine, die dann im Januar ansteht, weil wir jetzt praktisch fast alle Patienten heilen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also brauchen wir auch nur noch einmal die zVT anzupassen. Das ist doch gut, nicht? – Herr Grandt, dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Dem kann ich mich nur anschließen. Das reißt keine therapeutische Lücke. Die Marktrücknahme nimmt das vorweg, was sich durch das Verordnungsverhalten wahrscheinlich im Markt gezeigt hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Könnten die Kliniker bitte noch einmal ausführen, was sie denn jetzt – – Gut, Maviret gibt es natürlich jetzt auch für die niereninsuffizienten Patienten. Aber welche Alternative besteht denn für niereninsuffiziente Patienten? Die Ombitasvir-Kombination war ja etwas, was man bei niereninsuffizienten Patienten geben konnte. Aber welche Therapieregime sehen Sie bei niereninsuffizienten Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Das Zepatier, also Elbasvir/Grazoprevir, ist für Genotyp 1 und 4 die Alternative, und für alle anderen Genotypen ist es dann Maviret.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Sie würden also quasi Maviret nicht als direkte Alternative auch beim Genotyp 1 und 4 sehen? – Oder habe ich Sie da jetzt falsch verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Da haben Sie mich falsch verstanden. Maviret ist auch eine Alternative für den Genotyp 1 und 4, aber eben für den Genotyp 1 und 4 haben Sie zumindest die Auswahl zwischen Zepatier oder Maviret, wenn es denn bezüglich der anderen Faktoren passend ist, die bei der Auswahl der Medikamente für den Patienten darüber hinaus eine Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Dem ist wenig hinzuzufügen. Als Kliniker hat man im Prinzip immer gern zwei Präparate, weil es ja doch immer noch ganz seltene Interaktionen oder auch einmal ganz seltene Empfehlungen gibt, das eine oder andere nicht zu nehmen. Aber im Prinzip ist das alles richtig, was Herr Christensen gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich habe nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Es gibt nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau van Bömmel-Wegmann.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine weitere Frage an die AkdÄ. Sie hatten sich ja vorhin geäußert, dass Sie sich auf die amerikanische Leitlinie von September 2017 beziehen. Nun sind die Empfehlungen dort immer auf Basis von eher schwacher Literatur getroffen: viele einarmigen Studien, keine verblindeten Studien. Jetzt frage ich, auch vor dem Hintergrund einer möglichen neuen zVT-Bestimmung und deshalb, weil die vorhandene deutsche Leitlinie vom Dezember 2016 datiert, wann dazu etwas Neues zu erwarten ist, wünschenswerterweise natürlich in Form von S3-Leitlinien, irgendetwas in dieser Form, was

für den deutschen Markt eingesetzt wird. Wir reden viel darüber, was bei welchem Genotyp eingesetzt wird, aber es gibt wenig Literatur.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich glaube, wir sind voll beim Vorbereiten. Herr Niederau weiß das am besten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Die Leitlinie ist fertig; ich weiß aber nicht, ob sie diese Woche oder nächste Woche erscheint. Die S3-Leitlinie der DGVS ist ja inzwischen so konstruiert, dass wir nicht immer die komplette Leitlinie überarbeiten, sondern nur den Therapieteil, weil wir anderenfalls jährlich eine neue Leitlinie machen müssten. Der neue Therapieteil kommt in den nächsten Tagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ja, gut, die Empfehlungen gucken wir uns dann an, wobei ich es vorhin bei Herrn Grandt so verstanden habe: Man kann darüber nachdenken, man muss gucken, was der klinische Alltag ist, aber völlig grottenschlecht und verkehrt ist das, was wir als zVT bestimmt haben, nicht, sodass ich jetzt hier keinen prioritären Handlungsdruck der Handlungsklasse I mit drei Sternen ableite. – War das korrekt wiedergegeben?

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ja, das kann ich noch einmal unterstreichen. Es ging nicht darum, eine Kritik an der Festlegung der zVT durch den G-BA zu treffen, sondern nur darum, darauf hinzuweisen, dass sich medizinisches Wissen so schnell weiterentwickelt, dass es gar nicht anders geht, als dass auch Dinge sich im Verlauf eines solchen Verfahrens ändern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch klar. Wir hatten bei der vorhergehenden Anhörung eine wunderbare Diskussion, da wir die zVT jetzt sogar nach Dossiereinreichung geändert haben, weil es da ebenfalls eine dramatische Fortentwicklung des Therapiestandards gegeben hat. Das ist aber noch harmlos gegen das, was sich jetzt eben – Gott sei Dank, sage ich einmal – hier bei der Hepatitis C abspielt. Vor diesem Hintergrund habe ich das eher so als Anregung zu Watchful Waiting betrachtet. – Frau Bickel, und dann können wir wohl den evidenzfreien Raum verlassen und zur Zusammenfassung kommen.

Frau Bickel: Das ist auch noch einmal eine Frage an die Kliniker, wie sie denn jetzt die Resistenzsituation unter diesen neuen Therapien einschätzen. Gibt es da schon neue Erkenntnisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist dann spannend. – Wer möchte? – Niemand so richtig. – Herr Christensen und dann Herr Niederau.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Glücklicherweise ist die Erfolgsrate so hoch, dass es nur noch Einzelfälle sind, die tatsächlich auch versagen. Das tun sie dann schon auch meistens mit Resistenzmutationen, und dann muss man eben schauen: Es gibt jetzt auch die neu zugelassene Behandlungsmöglichkeit mit der Triplekombination mit Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir beispielsweise für DAA-vorbehandelte Patienten; darum wird es im Januar

gehen. Aber glücklicherweise ist das eine Fragestellung, die sich im Alltag äußerst selten stellt, weil eben mehr oder weniger wirklich alle geheilt werden, sodass es Einzelfälle sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Bickel, bevor dann die anderen weitermachen.

Frau Bickel: Aber würden Sie denn wirklich von „Heilung“ sprechen? Das frage ich mich. Wie sieht die Situation eigentlich in zehn Jahren aus? Ich meine jetzt nicht die Resistenzen, die sich jetzt kurzfristig entwickelt haben. Die Frage ist vielmehr: Kann sich das auch langfristig ergeben, wie auch immer? Würden Sie wirklich sagen, der Virus ist auf Dauer eradiziert und wird auch nicht mehr auftauchen, es sei denn, jemand steckt sich neu an? Aber das meine ich jetzt nicht.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Wir haben durchaus auch Langzeitdaten, zumindest mit anderen Therapieregimen, und wir gehen davon aus, dass das eine echte Heilung ist. Das Virus ist wirklich weg, eine der wenigen Virusinfektionen, die wirklich heilbar sind, und die Hepatitis C gehört dazu; das ist so. Wir reden nicht von einer Lebererkrankung; das muss man noch einmal deutlich unterscheiden. Meines Erachtens haben Sie in vergangenen Verfahren bereits gehört, dass gerade bei Patienten in der fortgeschrittenen Lebererkrankung die Leber nicht immer gesund wird. Aber das Virus ist nach so einer erfolgreichen Behandlung tatsächlich weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dafür sehen wir dann Hepatitis B; aber das ist eine andere Frage. – Herr Grandt und dann Herr Niederau.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Um mit der leichten Frage zu beginnen: Meines Erachtens ist es wirklich eine Heilung, wenn das Virus weg ist. Das ist natürlich kein Schutz vor einer neuen Infektion.

Die schwer zu beantwortende Frage ist natürlich die hinsichtlich der Resistenzen. Angesichts der jetzigen Daten muss man sagen: Das scheint ja kein großes Problem zu sein. Aber man muss auch sagen, dass wir bis jetzt zahlenmäßig relativ wenige Patienten haben, die eine erneute Therapie erhalten haben, sodass man wirklich sagen muss: Wir können diese Frage eigentlich erst in Zukunft beantworten, wenn wir dann über ein größeres Kollektiv von erneut behandelten Patienten verfügen, bei denen wir das studieren konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Niederau.

Herr Prof. Dr. Niederau (DGVS): Erstens ist es meines Erachtens wissenschaftlich keine Frage mehr, dass die SVR eine Heilung ist. Vielleicht als Pointe dazu: Selbst nach einer Chemotherapie oder einer Immunsuppression kommt das Hepatitis-C-Virus nicht wieder. Es wird im Gegensatz zu Hepatitis B oder Varizellen oder anderen Viren auch nicht archiviert, sondern es ist wirklich einfach weg. Wir haben das früher ja auch nicht gedacht; deswegen heißt es ja SVR und nicht Heilung, weil die Virologen immer gesagt haben, das gibt es nicht. Aber das gibt es. Es ist eben so. Das Virus ist weg.

Zweitens sind diejenigen Patienten, die wirklich Resistenzen haben, wirklich nur eine Handvoll in großen Zentren, sodass wir sie inzwischen in Deutschland sammeln. Sie werden im Januar eine Anhörung zu einem Medikament durchführen, das für diese wenigen Patienten dann wahrscheinlich schon der Standard wird. Aber das ist wirklich nur eine

Handvoll Patienten, und selbst da ist es dann so, dass Sie gar nicht mehr die Resistenzen messen müssen, weil die Wirkung des Medikaments, das Sie im Januar besprechen, eher viele andere negative Faktoren wie eine Zirrhose oder eine Vorbehandlung betrifft. Wir werden also gar nicht mehr die Resistenzen bestimmen, sondern die nicht erfolgreich therapierten Patienten werden dann mit dem letzten Reservemedikament vom Januar behandelt. Aber das ist eine Handvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja, das ist wirklich gut. Aber ich blicke jetzt mit Sorge auf das Hepatitis B, die ja eben konserviert war und dann eben ein munteres Revival erlebt. Aber gut. – Okay. Keine weiteren Fragen. – Frau Drechsler.

Frau Dr. Drechsler (AbbVie): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, und vielen Dank für die sehr interessanten Diskussionen.

Ich möchte kurz auf Ihre Eingangsworte eingehen, Herr Professor Hecken, als Sie nach möglicherweise laufenden Studien gefragt haben. Bei erwachsenen Patienten gibt es gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine laufenden Studien mehr für Maviret. Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass Maviret letztendlich ein neuer Therapiestandard in der Behandlung der chronischen Hepatitis C ist. Das und nur das ist der Grund für die Marktrücknahme von Viekirax und Exviera. Mit Maviret steht eben eine neue pangenotypische und wirtschaftliche, direkt antivirale Therapie zur Verfügung, die bei der Mehrheit der Patienten in Deutschland innerhalb von acht Wochen ohne Ribavirin zu hohen Raten eines anhaltenden virologischen Ansprechens führt, und dies bei einem sehr guten Verträglichkeitsprofil. Zudem ist Maviret das erste antivirale Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, das bei Patienten mit Genotyp 2, 3, 5 und 6 mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepflicht eingesetzt werden kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die da waren, herzlichen Dank für die Diskussion, die wir geführt haben. Wir werden das selbstverständlich zu bewerten und zu wägen haben. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12.04 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt