

Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Boceprevir

Vom 1. März 2012

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Beschluss	8
5.	Anhang	22
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	39
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	45

5.1	MSD SHARP & DOHME GMBH	45
5.2	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	73
5.3	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	83
5.4	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	97
5.5	Roche Pharma AG	105
5.6	Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)	127
5.7	Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	142
5.8	Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen (bng)	153
5.9	Deutsche Leberstiftung	160
5.10	Janssen Cilag GmbH	168
5.11	Novartis Pharma GmbH	190
5.12	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	199
5.13	Abbott GmbH & Co. KG	207
6.	Auswertung der mündlichen Anhörung	233
D.	Anlagen	234
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	234
2.	Von MSD nach der mündlichen Anhörung eingereichte Unterlagen	254
3.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	257

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlagen

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Boceprevir wurde am 1. September 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum 30. August 2011 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 2011 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Boceprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. 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 Abs.7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A wurde in diesem Verfahren nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung in folgenden Punkten zu einer von der Nutzenbewertung abweichenden Bewertung hinsichtlich der Feststellung eines Zusatznutzens gelangt:

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

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

Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznut-

zen festgestellt wurde, auch die Gruppen der Patienten mit Zirrhose und der Patienten mit Koinfektionen enthalten sind. In der Patientengruppe der Therapieerfahrenen ist zudem die Gruppe der Null-Responder mit erfasst. Für diese Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.

Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR¹ zu Victrelis[®] (Wirkstoff Boceprevir) fest, dass die Patientengruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis[®] darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Patientengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.

Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Boceprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrenere als auch für therapienaive Patienten liegt ein signifikant häufigeres Auftreten von Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir vor. In den Zulassungsstudien mit Boceprevir wurden signifikant häufiger Erythropoese stimulierende Wirkstoffe (ESA) eingesetzt. ESA sind für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Inwieweit Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir ohne die Gabe von ESA häufiger oder schwerwiegender auftreten, oder durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis beherrschbar sind, kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht abgeleitet werden.

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

3. Verfahrensablauf

Die Firma MSD Sharp & Dohme GmbH hat mit Schreiben vom 28. Februar 2011, eingegangen am 1. März 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie einge-

¹ CHMP assessment report Victrelis (S. 115); 26. Mai 2011

reicht. Das Beratungsgespräch dazu fand 21. April 2011 statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme GmbH hat am 3. August 2011 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO des G-BA eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. August 2011 eingereicht. Der Wirkstoff Boceprevir wurde am 1. September 2011 erstmalig in Verkehr gebracht.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kap. § 18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 2. September 2011 wurde dem IQWiG das Dossier zu Boceprevir zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Oktober 2011 übermittelt und am 1. November 2011 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 22. Dezember 2011.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Januar 2012 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20./21. Februar 2012 sowie in der Sitzung der AG § 35a am 14. Februar 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
----------------	--------------	----------------------------

AG § 35a	16. März 2011 4. April 2011	Beratung über die Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV, u.a. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	12. April 2011	Beratung und Konsentierung der Beantwortung der Fragen aus der Beratungsanforderung, Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	13. September 2011	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. Dezember 2011	Beratung über die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Boceprevir
AG § 35a	3. Januar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
UA Arzneimittel	10. Januar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Januar 2012 31. Januar 2012 14. Februar 2012	Beratung über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
UA Arzneimittel	20./21. Februar 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	1. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir

Vom 1. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 (BAnz. 2012 S. 786), wie folgt zu ändern:

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

Boceprevir

Beschluss vom: 1. März 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Victrelis® ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI] BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV/ absolute Risikoreduktion (ARR)²	p-Wert
SVR	RR 1,68 [1,44; 1,96]	63,3 % vs. 37,7 % ARR = 25,6 %	p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	-	-
Gesamtmortalität	RR 0,25 [0,03; 2,20]	< 1 % vs. 1 %	p = 0,195
Anämie	RR 1,68 [1,39; 2,03]	49 % vs. 29 % ARR = - 20 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 0,94 [0,83; 1,06]	55 % vs. 59 %	p = 0,312
Infektion	RR 1,01 [0,87; 1,16]	51 % vs. 50 %	p = 0,934
UE	RR 1,01 [0,99; 1,03]	99 % vs. 98 %	p = 0,22
SUE	RR 1,34 [0,86; 2,08]	11 % vs. 9 %	p = 0,22
Abbruch wegen UE	RR 0,78 [0,54; 1,12]	12 % vs. 16 %	p = 0,20

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 21 (Sprint-2)

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PegIFN/RBV)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI] BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / absolute Risikoreduktion (ARR)²	p-Wert
SVR	RR 2,76 [1,78; 4,29]	58,6 % vs. 21,3 % ARR = 37,3 %	p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	-	-
Gesamtmortalität	Nicht berechenbar.	0,6 % vs. 0%	p = 0,595
Anämie	RR 2,10 [1,35; 3,47]	43 % vs. 20 % ARR = - 23 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 1,09 [0,81; 1,46]	48 % vs. 44 %	p = 0,623
Infektion	RR 0,89 [0,69; 1,14]	50 % vs. 56 %	p = 0,402
UE	RR 1,03 [0,98; 1,08]	99 % vs. 96 %	p = 0,34
SUE	RR 1,98 [0,68; 5,72]	10 % vs. 5 %	p = 0,23
Abbruch wegen UE	RR 3,21 [0,74; 13,88]	8 % vs. 3 %	p = 0,15

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 21 (Respond-2)

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PegIFN/RBV)

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

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

Anzahl: ca. 12.000

(diagnostizierte therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion)

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

Anzahl: ca. 34.000

(diagnostizierte therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion)

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

(Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2012)

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

Behandlungsdauer:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder ¹)	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3x täglich 2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 28 Wochen	168	168
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon		196	196
Therapienaive (Niedrige Ausgangsviruslast ^{2,3})	Ribavirin + PegInterferon	2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
		24 Wochen Ribavirin + PegInterferon		24	24

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

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

³ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapienaive ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3x täglich 2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	224	224
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon danach 12 Wochen Ribavirin + PegInterferon		336	336
Therapienaive mit Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3x täglich 2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	308 336 48	308 336 48

		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon			
Therapie-naive	Ribavirin + PegInterferon	2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48
		48 Wochen Ribavirin + PegInterferon			

¹ Abbruchregeln nach Fachinformation zu Victrelis® wurden nicht abgebildet.

Verbrauch:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ^{2,3}	Jahresdurchschnittsverbrauch ²
Therapie-naive ohne Zirrhose (Früh-responder)	Boceprevir + Ribavirin	2.400mg (3x[4x200mg]) 1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg])	336 Tab 168 Tab	2.016 Tab 980 Tab
	+PegInterferon	180 Mikrogramm	12 Fs (je 180 µg)	28 Fs
Therapie-naive (Niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin + PegInterferon	1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg]) 180 Mikrogramm	168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	840 Tab 24 Fs

¹ Körpergewicht < 75 kg

² Tabletten bzw. Fertigspritzen

³ jeweils größte Packung

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

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ^{2;3}	Jahres- durch- schnitts- verbrauch ²
Therapie- naive ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2.400mg (3x[4x200mg]) 1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg]) 180 Mikrogramm	336 Tab 168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	2.688 Tab 1.680 Tab 48 Fs
Therapie- naive mit Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2.400mg (3x[4x200mg]) 1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg]) 180 Mikrogramm	336 Tab 168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	3.696 Tab 1.680 Tab 48 Fs
Therapie- naive	Ribavirin + PegInterferon	1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg]) 180 Mikrogramm	168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	1.680 Tab 48 Fs

¹ Körpergewicht < 75 kg

² Tabletten bzw. Fertigspritzen

³ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Kosten nach Abzug der ge- setzlich vorgeschriebenen Rabatte
Therapienaive mit/ohne Zirrho- se (Frühresponder und keine Frühresponder);	Boceprevir (Victrelis® 200mg) (336 Tabletten)	3.979,07 €	3.465,02 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 512,00 €
	Ribavirin (Copegus® 200mg) (168 Tabletten)	1.003,72 €	821,50 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 180,17 €
Therapienaive mit Zirrhose	PegInterferon (Pegasys® 180µg) (12 Fertigspritzen)	3.361,81 €	2.820,48 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 539,28 €
	PegInterferon (Pegasys® 180µg) (4 Fertigspritzen)	1.146,85 €	965,04 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz

			1a SGB V: 179,76 €
Therapienaive (Niedrige und keine niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin (Copegus®200mg) (168 Tabletten)	1.003,72 €	821,50 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 180,17 €
	PegInterferon (Pegasys®180µg) (12 Fertigspritzen)	3.361,81 €	2.820,48 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 539,28 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistungen	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Therapienaive ohne Zirrhose; (Frühresponder und keine Frühresponder)	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	Bestimmung des HCV-RNA-Spiegels	1x in Behandlungswoche 8	1x	89,50 €
Therapienaive mit Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	keine	-	-	-
Therapienaive (Niedrige und keine niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin + PegInterferon	keine	-	-	-

Jahrestherapiekosten:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	32.414,62 € (Behandlungsdauer von 28 Wochen)
Therapienaive (Niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin + PegInterferon	9.748,46 € (Behandlungsdauer von 24 Wochen)

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapienaive ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	44.020,58 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapienaive mit Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	54.326,14 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapienaive (keine niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin + PegInterferon	19.496,92 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)

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

Behandlungsdauer:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapieerfahrene ohne Zirrhose ²	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3x täglich 2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszklus von 48 Wochen	224	224
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon danach 12 Wochen Ribavirin + PegInterferon		336 48	336 48
Therapieerfahrene mit Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3x täglich 2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszklus von 48 Wochen	308	308
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon		336 48	336 48
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon ³	2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + PegInterferon		48	48
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon ⁴	2x täglich 1x wöchentlich	1 Behandlungszklus von 72 Wochen	504	504
		72 Wochen Ribavirin + PegInterferon		72	72 (in einem Behandlungszklus von 72 Wochen)

¹ Abbruchregeln nach Fachinformation zu Victrelis[®] wurden nicht abgebildet.

² Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben bzw. einen Rückfall erlitten haben.

³ Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Rebetol[®] und Pegintron[®]: laut Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer

⁴ Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Copegus[®] und Pegasys[®]: laut Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer

Verbrauch:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ^{2,3}	Jahresdurchschnittsverbrauch ²
Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2.400mg (3x[4x200mg]) 1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg]) 180 Mikrogramm	336 Tab	2.688 Tab
			168 Tab	1.680 Tab
Therapieerfahrene mit Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2.400mg (3x[4x200mg]) 1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg]) 180 Mikrogramm	12 Fs (je 180 µg)	48 Fs
			336 Tab	3.696 Tab
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg]) 100 Mikrogramm ¹	168 Tab	1.680 Tab
			12 Fs (je 100 µg)	48 Fs
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	1.000mg ¹ (1x[2x200mg], 1x[3x200mg]) 180 Mikrogramm	168 Tab	2.520 Tab
			12 Fs (je 180 µg)	72 Fs (in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)

¹ Körpergewicht < 75 kg

² Tabletten bzw. Fertigspritzen

³ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte
Therapieerfahrene mit/ohne Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir (Victrelis [®] 200mg)	3.979,07 €	3.465,02 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 512,00 €
	Ribavirin (Copegus [®] 200mg)	1.003,72 €	821,50 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 180,17 €
	PegInterferon (Pegasys [®] 180µg)	3.361,81 €	2.820,48 € Rabatt nach § 130 Absatz 1

			SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 539,28 €
Therapie- erfahrene	Ribavirin (Copegus® 200mg)	1.003,72 €	821,50 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 180,17 €
	PegInterferon (Pegasys® 180µg)	3.361,81 €	2.820,48 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 539,28 €
	Ribavirin (Rebetol® 200mg)	1.035,68 €	903,89 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 129,74 €
	PegInterferon (PegIntron 100µg)	3.311,56 €	2.809,22 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 500,29 €

¹ jeweils größte Packung

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistungen	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwen- digen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Ein- heit
Therapie- erfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	Bestimmung des HCV- RNA-Spiegels	1x in Be- handlungs- woche 8	1x	89,50 €
Therapie- erfahrene mit Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	keine	-	-	-
Therapie- erfahrene	Ribavirin + PegInterferon	keine	-	-	-

Jahrestherapiekosten:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
------------------------------------	-----------------------------	----------------------------------

Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	44.020,58 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapieerfahrene mit Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	54.326,14 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	20.275,78 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	29.245,38 € (Behandlungsdauer von 72 Wochen)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. März 2012 in Kraft.

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

Berlin, den 1. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

[1420 A]

**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)
Boceprevir
Vom 1. März 2012**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/23. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 (BAnz. 2012 S. 786), wie folgt zu ändern:

1.

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

Boceprevir

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Victrelis® ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir. Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI] BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV/ absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
SVR	RR 1,68 [1,44; 1,96]	63,3 % vs. 37,7 % ARR = 25,6 %	p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	–	–
Gesamtmortalität	RR 0,25 [0,03; 2,20]	<1 % vs. 1 %	p = 0,195
Anämie	RR 1,68 [1,39; 2,09]	49 % vs. 29 % ARR = -20 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 0,94 [0,83; 1,06]	55 % vs. 59 %	p = 0,312
Infektion	RR 1,01 [0,87; 1,16]	51 % vs. 50 %	p = 0,934
UE	RR 1,01 [0,99; 1,03]	99 % vs. 98 %	p = 0,22
SUE	RR 1,34 [0,86; 2,09]	11 % vs. 9 %	p = 0,22
Abbruch wegen UE	RR 0,78 [0,54; 1,12]	12 % vs. 16 %	p = 0,20

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 21 (Sprint-2)² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PegIFN/RBV)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir. Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95 %-KI] BOC+PegIFN/BBV vs. PegIFN/BBV	Ereignisanteil BOC+PegIFN/BBV vs. PegIFN/BBV/ absolute Risikoreduktion (ARR) ²	p-Wert
SVR	RR 2,76 [1,78; 4,29]	58,6 % vs. 21,3 % ARR = 37,3 %	p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	-	-
Gesamtmortalität	Nicht berechenbar.	0,6 % vs. 0 %	p = 0,595
Anämie	RR 2,10 [1,35; 3,47]	43 % vs. 20 % ARR = -23 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 1,09 [0,81; 1,46]	48 % vs. 44 %	p = 0,623
Infektion	RR 0,89 [0,69; 1,14]	50 % vs. 56 %	p = 0,402
UE	RR 1,03 [0,96; 1,09]	99 % vs. 96 %	p = 0,34
SUE	RR 1,98 [0,68; 5,72]	10 % vs. 5 %	p = 0,23
Abbruch wegen UE	RR 3,21 [0,74; 13,88]	8 % vs. 3 %	p = 0,15

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 21 (Respond-2)

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PegIFN/BBV)

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

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

Anzahl: ca. 12000

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

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

Anzahl: ca. 34000

(diagnostizierte therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion)

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

(Stand Lauter-Taxe: 15. Februar 2012)

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

Behandlungsdauer:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr
Therapie-naive ohne Zirrhose (Frühresponder ¹)	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 28 Wochen	168 196 28	168 196 28
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon			
Therapie-naive (Niedrige Ausgangsviruslast ^{2,3})	Ribavirin + PegInterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
		24 Wochen Ribavirin + PegInterferon			

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

² Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) ($\leq 800\,000$ I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben.

³ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollte die Vergleichbarkeit der Kombinationstherapie und zusätzlicher prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer (Tage) ¹	Behandlungsdauer (Tage) pro Patient pro Jahr
Therapienaive ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	224	224
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon danach 12 Wochen Ribavirin + PegInterferon		336	336
Therapienaive mit Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	308	308
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon		336	336
Therapienaive	Ribavirin + PegInterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + PegInterferon		48	48

¹ Abbruchregeln nach Fachinformation zu Victrelis® wurden nicht abgebildet

Verbrauch:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ^{2,3}	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2400mg (3 x [4 x 200mg]) 1000mg ⁴ [1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]]	336 Tab 168 Tab	2016 Tab 930 Tab
		180 Mikrogramm	12 Fs (je 180 µg)	28 Fs
Therapienaive (Niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin + PegInterferon	1000mg ⁴ [1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]] 180 Mikrogramm	168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	540 Tab 24 Fs

¹ Körpergewicht < 75 kg

² Tabletten bzw. Fertigeisetzten

³ jeweils größte Packung

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ^{2,3}	Jahresdurchschnittsverbrauch ¹
Therapienaive ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2400mg (3 x [4 x 200mg]) 1000mg ⁴ [1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]]	336 Tab 168 Tab	2688 Tab 1680 Tab
		180 Mikrogramm	12 Fs (je 180 µg)	48 Fs
Therapienaive mit Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2400mg (3 x [4 x 200mg]) 1000mg ⁴ [1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]]	336 Tab 168 Tab	3696 Tab 1680 Tab
		180 Mikrogramm	12 Fs (je 180 µg)	48 Fs
Therapienaive	Ribavirin + PegInterferon	1000mg ⁴ [1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]] 180 Mikrogramm	168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	1680 Tab 48 Fs

¹ Körpergewicht < 75 kg

² Tabletten bzw. Fertigeisetzten

³ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte
Therapienaive mit/ohne Zirrhose; (Frühresponder und keine Frühresponder); Therapienaive mit Zirrhose	Boceprevir (Victrelis®200mg) (336 Tabletten)	8 979,07 €	8 465,02 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 512,00 €
	Ribavirin (Copegus®200mg) (168 Tabletten)	1 003,72 €	821,50 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 180,17 €
	PegInterferon (Pegasys®180µg) (12 Fertigspritzen)	8 361,81 €	2 820,48 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 539,23 €
	PegInterferon (Pegasys®180µg) (4 Fertigspritzen)	1 146,85 €	965,04 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 179,76 €
Therapienaive (Niedrige und keine niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin (Copegus®200mg) (168 Tabletten)	1 003,72 €	821,50 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 180,17 €
	PegInterferon (Pegasys®180µg) (12 Fertigspritzen)	8 361,81 €	2 820,48 € Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 539,23 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistungen	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Therapienaive ohne Zirrhose; (Frühresponder und keine Frühresponder)	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	Bestimmung des HCV-RNA-Spiegels	1 x in Behandlungswoche 8	1 x	89,50 €
Therapienaive mit Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	keine	-	-	-
Therapienaive (Niedrige und keine niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin + PegInterferon	keine	-	-	-

Jahrestherapiekosten:

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder)	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	32 414,62 € (Behandlungsdauer von 28 Wochen)
Therapienaive (Niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin + PegInterferon	9 748,46 € (Behandlungsdauer von 24 Wochen)

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

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapienaive ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	44 020,58 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapienaive mit Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	54 326,14 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapienaive (keine niedrige Ausgangsviruslast)	Ribavirin + PegInterferon	19 496,92 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)

b) In Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapiereifere Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1)

Behandlungsdauer:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Therapieerfahrene ohne Zirrhose ²	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	324 336 48	224 336 48
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon danach 12 Wochen Ribavirin + PegInterferon			
Therapieerfahrene mit Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	308 336 48	308 336 48
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon			
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon ³	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	436 48
		48 Wochen Ribavirin + PegInterferon			
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon ⁴	2 x täglich 1 x wöchentlich	1 Behandlungszyklus von 72 Wochen	504 72	504 72 (in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)
		72 Wochen Ribavirin + PegInterferon			

¹ Abbruchregeln nach Fachinformation zu Victrelis® wurden nicht abgebildet.

² Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben bzw. einen Rückfall erlitten haben.

³ Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Rebetol® und Pegintron®; laut Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer

⁴ Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Copegus® und Pegasys®; laut Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer

Verbrauch:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹⁾	Jahres-durchschnitts-verbrauch ²⁾
Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2400mg (3 x [4 x 200mg]) 1000mg ³⁾ (1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]) 180 Mikrogramm	336 Tab 168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	2688 Tab 1680 Tab 48 Fs
Therapieerfahrene mit Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	2400mg (3 x [4 x 200mg]) 1000mg ³⁾ (1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]) 180 Mikrogramm	336 Tab 168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	3696 Tab 1680 Tab 48 Fs
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	1000mg ³⁾ (1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]) 180 Mikrogramm ³⁾	168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	1680 Tab 48 Fs
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	1000mg ³⁾ (1 x [2 x 200mg], 1 x [3 x 200mg]) 180 Mikrogramm	168 Tab 12 Fs (je 180 µg)	2520 Tab 72 Fs (in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)

¹⁾ Körpergewicht < 75 kg²⁾ Tabletten bzw. Fertigspritzen³⁾ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹⁾)	Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte
Therapieerfahrene mit/ohne Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir (Victrelis®200mg)	3979,07 €	3455,02 € Rabatt nach §130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach § 130a Absatz 1a SGB V: 512,00 €
	Ribavirin (Copegus®200mg)	1003,72 €	821,50 € Rabatt nach §130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach §130a Absatz 1a SGB V: 180,17 €
	PegInterferon (Pegasys®180µg)	3361,81 €	2820,48 € Rabatt nach §130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach §130a Absatz 1a SGB V: 539,28 €
Therapieerfahrene	Ribavirin (Copegus®200mg)	1003,72 €	821,50 € Rabatt nach §130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach §130a Absatz 1a SGB V: 180,17 €
	PegInterferon (Pegasys®180µg)	3361,81 €	2820,48 € Rabatt nach §130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach §130a Absatz 1a SGB V: 539,28 €
	Ribavirin (Rebetol®200mg)	1035,68 €	903,89 € Rabatt nach §130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach §130a Absatz 1a SGB V: 129,74 €
	PegInterferon (Pegintron 100µg)	3311,59 €	2809,22 € Rabatt nach §130 Absatz 1 SGB V: 2,05 € Rabatt nach §130a Absatz 1a SGB V: 509,29 €

¹⁾ jeweils größte Packung

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistungen	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Einheit
Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	Bestimmung des HCV-RNA-Spiegels	1 x in Behandlungswoche 8	1 x	89,50 €
Therapieerfahrene mit Zirrhose; Null-Responder	Bocaprevir + Ribavirin + PegInterferon	keine	-	-	-
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	keine	-	-	-

Jahrstherapiekosten:

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrstherapiekosten pro Patient
Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	44 020,58 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapieerfahrene mit Zirrhose; Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + PegInterferon	54 326,14 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	20 275,76 € (Behandlungsdauer von 48 Wochen)
Therapieerfahrene	Ribavirin + PegInterferon	29 245,38 € (Behandlungsdauer von 72 Wochen)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. März 2012 in Kraft.

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

Berlin, den 1. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
H o s s

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. August 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Boceprevir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Boceprevir (Victrelis®) gemäß Fachinformation:

Victrelis® ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

Weitere für die Behandlung der chronischen Hepatitis C Infektion zugelassene Wirkstoffe

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit

nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha.

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

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

Peginterferon alfa 2a sowie Peginterferon alfa 2b werden bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vorzugsweise in Kombination mit Ribavirin angewendet.

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

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

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

2.2 Nutzenbewertung

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI] BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / absolute Risikoreduktion (ARR)²	p-Wert
SVR Dauerhaftes virales Ansprechen	RR 1,68 [1,44; 1,96]	63,3 % vs. 37,7 % ARR = 25,6 %	p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	-	-
Gesamtmortalität	RR 0,25 [0,03; 2,20]	< 1 % vs. 1 %	p = 0,195
Anämie	RR 1,68 [1,39; 2,03]	49 % vs. 29 % ARR = - 20 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 0,94 [0,83; 1,06]	55 % vs. 59 %	p = 0,312

	Effektschätzer [95%-KI] BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / ab- solute Risikoreduk- tion (ARR)²	p-Wert
Infektion	RR 1,01 [0,87; 1,16]	51 % vs. 50 %	p = 0,934
UE	RR 1,01 [0,99; 1,03]	99 % vs. 98 %	p = 0,22
SUE	RR 1,34 [0,86; 2,08]	11 % vs. 9 %	p = 0,22
Abbruch wegen UE	RR 0,78 [0,54; 1,12]	12 % vs. 16 %	p = 0,20

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 21 (Sprint-2);

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PegIFN/RBV)

d) Boceprevir in Kombination mit PegInterferon + Ribavirin im gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Peginterferon plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI] BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / ab- solute Risikoreduk- tion (ARR)²	p-Wert
SVR Dauerhaftes virales Ansprechen	RR 2,76 [1,78; 4,29]	58,6 % vs. 21,3 % ARR = 37,3 %	p < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	-	-

	Effektschätzer [95%-KI] BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV	Ereignisanteil BOC+PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / ab- solute Risikoreduk- tion (ARR)²	p-Wert
Gesamtmortalität	Nicht berechenbar.	0,6 % vs. 0%	p = 0,595
Anämie	RR 2,10 [1,35; 3,47]	43 % vs. 20 % ARR = - 23 %	p < 0,001
Psychiatrische Ereignisse	RR 1,09 [0,81; 1,46]	48 % vs. 44 %	p = 0,623
Infektion	RR 0,89 [0,69; 1,14]	50 % vs. 56 %	p = 0,402
UE	RR 1,03 [0,98; 1,08]	99 % vs. 96 %	p = 0,34
SUE	RR 1,98 [0,68; 5,72]	10 % vs. 5 %	p = 0,23
Abbruch wegen UE	RR 3,21 [0,74; 13,88]	8 % vs. 3 %	p = 0,15

¹ Daten aus der Nutzenbewertung des IQWiG, S. 21 (Respond-2);

² Angabe nur bei signifikanten Unterschieden, negative Angaben zur ARR zugunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PegIFN/RBV)

Der G-BA hat für seine Entscheidung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Boceprevir nicht den methodischen Vorschlag des IQWiG zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens (Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor) zugrunde gelegt.

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

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

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

tienten mit Koinfektionen enthalten sind. In der Patientengruppe der Therapieerfahrenen ist zudem die Gruppe der Null-Responder mit erfasst. Für diese Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.

Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR zu Victrelis® (CHMP assessment report (S. 115); 26. Mai 2011) fest, dass die Patientengruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis® darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Patientengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.

Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Boceprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrenere als auch für therapienaive Patienten liegt ein signifikant häufigeres Auftreten von Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir vor. In den Zulassungsstudien mit Boceprevir wurden signifikant häufiger Erythropoese stimulierende Wirkstoffe (ESA) eingesetzt. ESA sind für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Inwieweit Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir ohne die Gabe von ESA häufiger oder schwerwiegender auftreten, oder durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis beherrschbar sind, kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht abgeleitet werden.

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

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

- c) Boceprevir in Kombination mit Peglnterferon + Ribavirin gegenüber Peglnterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 12.000 Patienten

(diagnostizierte therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis–C-Virus Infektion)

- d) Boceprevir in Kombination mit PegInterferon + Ribavirin gegenüber PegInterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 34.000 Patienten

(diagnostizierte therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis–C-Virus Infektion)

Aufgrund der großen Zahl unbekannter Infektionen bzw. Veränderungen in der Aufdeckungsrate sowie hoher Unsicherheit in der Zahl der Therapieerfahrenen ist eine Unterschätzung in den Angaben zu den Patientenzahlen nicht auszuschließen.

Das IQWiG stellte Mängel in der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zu Boceprevir bezüglich der Patientenzahlen fest, die insbesondere durch Festlegungen des pharmazeutischen Unternehmers entstanden, die auf „internen Annahmen“ beruhten, die nicht transparent nachvollziehbar dargestellt wurden.

Bezüglich der vorliegenden Angaben im Dossier zu Boceprevir zu der Anzahl von Patienten, die für die Behandlung in Frage kommen, besteht daher eine Unsicherheit in der Datenlage.

Vor diesem Hintergrund bewertet der G-BA im vorliegenden Beschluss die Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Dossierbewertung des IQWiG zu Telaprevir (Dossierbewertung Auftrag A11-25; Stand 12.01.2012).

3) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4) Therapiekosten

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

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

Als zusätzliche notwendige GKV-Leistung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation wurde für die Behandlung mit Boceprevir die Bestimmung des HCV-RNA-Spiegels in Behandlungswoche 8 berücksichtigt.

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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Boceprevir - Gemeinsamer Bundesausschuss

Page 1 of 2

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Boceprevir

Steckbrief

- Wirkstoff: Boceprevir
- Handelsname: Victrelis®
- Therapeutisches Gebiet: chron. Hepatitis C
- Pharmazeutischer Unternehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.09.2011
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.12.2011
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2011
- Beschlussfassung: Anfang März 2012

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-09-01-D-015)

- [Modul 1 \(140,8 kB\)](#)
- [Modul 2 \(112,8 kB\)](#)
- [Modul 3 \(736,7 kB\)](#)
- [Modul 4 \(1,5 MB\)](#)

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2011 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(672,0 kB\)](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2011
- Mündliche Anhörung: 10.01.2012

Stellungnahme abgeben

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

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Boceprevir - 2011-09-01-D-015*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/8/>

01.12.2011

der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2011** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Boceprevir - 2011-09-01-D-015*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. 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 10.01.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.01.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an.

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

Fußzeile

Stand: 01.12.11 [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 10.01.2012 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 03.01.2012

Ablauf

- 1) Bewertung des SVR als Surrogatparameter
- 2) Unerwünschte Ereignisse, insbesondere Anämie
- 3) Betrachtung des Zusatznutzens in den vom IQWiG definierten Patientengruppen
 - 3.1) chronische Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose (responsegesteuertes Therapieschema (RGT))
 - *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
 - 3.2) chronische Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose (RGT)
 - *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
 - 3.3) chronische Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) bei Patienten mit Zirrhose (48-Wochen-Therapieschema (48BW))
 - *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
 - 3.4) chronische Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) bei Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon (IFN)-basierten Therapie (48BW)
 - *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GMBH (MSD)	20.12.2011
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	21.12.2011
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	21.12.2011
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V (BPI)	22.12.2011
Roche Pharma AG	22.12.2011
Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	19.12.2011
Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen (bng)	21.12.2011
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)	21.12.2011
Deutsche Leberstiftung	22.12.2011
Janssen Cilag GmbH	21.12.2011
Novartis Pharma GmbH	21.12.2011
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.12.2011
Abbott GmbH & Co. KG	22.12.2011

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
MSD	Hr. Dr. Karl J. Krobot	20.12.2011
MSD	Hr. Dr. T. Lang	20.12.2011
MSD	Fr. Dr. J. Wendel-Busch	04.01.2012
MSD	Fr. Dr. Becker	04.01.2012
AkdÄ	Hr. Prof. D. Grandt	21.12.2011
AkdÄ	Hr. Prof. U. Treichel	21.12.2011
vfa	Hr. Dr. Dintios	30.12.2011
BPI	Hr. Dr. M. Wilken	22.12.2011
BPI	Frau. C. Lietz	22.12.2011
Roche Pharma AG	Hr. Dr. Alshuth	22.12.2011
Roche Pharma AG	Hr. Dr. Ruof	22.12.2011
DGVS; Deutsche Leberstiftung	Hr. PD Dr. Cornberg	05.01.2012 28.12.2011
bng	Hr. Dr. Hüppe	03.01.2012
Janssen-Cilag GmbH	Fr. Dr. Götting	21.12.2011
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Fleischmann	04.01.2012
Böhringer-Ingelheim	Hr. Dr. Pfannkuche	29.12.2011
Böhringer-Ingelheim	Fr. Dr. Drechsler	29.12.2011
Abbott GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Bergemann	22.12.2011
Abbott GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Simianer	22.12.2011
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. V. Prasad	21.12.2011
Novartis Pharma GmbH	Fr. S. Moser	21.12.2011

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	20. 12. 2011
Stellungnahme zu	Boceprevir (VICTRELIS®)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

"Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA" (IQWiG, Bericht Nr. 107 Boceprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 1.12.2011, S. 6).

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist aufgerufen, den Beschluss über den Zusatznutzen von Boceprevir im Rahmen der rechtlichen Vorgaben zu treffen und die nachstehend dargelegten Mängel zu beheben.

Zusammenfassend bedeutet dies:

- 1) Eine Nutzenbewertung von Boceprevir auf der Grundlage der Rechtsverordnung, in welcher eine „Heilung der Erkrankung“ als erheblicher Zusatznutzen anerkannt wird.
- 2) Eine Anerkennung der SVR als Heilung und somit Anspruch von Boceprevir auf einen erheblichen Zusatznutzen.
- 3) Ein Verzicht auf die unzulässige Indikationenaufspaltung: Boceprevir ist zugelassen zur Behandlung von therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1.
- 4) Eine Anerkennung des erheblichen Zusatznutzens von Boceprevir zur Heilung von Zirrhotikern (Subgruppe).
- 5) Eine Anerkennung des erheblichen Zusatznutzens von Boceprevir zur Heilung von Nullrespondern (Subgruppe).
- 6) Eine Änderung eines „beträchtlichen“ Schadens durch Anämie bei therapie-naiven Patienten in „kein“ Schaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD	<p>Grundlage des Beschlusses bildet die Rechtsverordnung</p> <p>Gesetzliche Grundlage des G-BA Beschlusses über einen Zusatznutzen von Boceprevir ist § 35a SGB V in Verbindung mit der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV). § 5 Abs. 7 AM-NutzenV gibt die Kriterien zur Bemessung eines Zusatznutzens verbindlich vor. Das IQWiG reduziert unzulässig den gesetzlichen Kriterienkatalog, indem es eine „Heilung der Erkrankung“ entgegen § 5 Abs. 7 AM-NutzenV nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen begegnet durchgreifenden rechtsstaatlichen Bedenken.</p> <p>Kriterienkatalog nach § 5 Abs. 7 liegt nicht im Ermessen des IQWiG</p> <p>Für nicht festbetragsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen legt § 5 Abs. 7 AM-NutzenV die Kriterien zur Bemessung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verbindlich fest. Danach "<u>sind das Ausmaß [...] und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens [...] wie folgt zu quantifizieren:</u></p> <p><i>Ein <u>erheblicher Zusatznutzen</u> liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine <u>Heilung der Erkrankung</u> [...]"</i></p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Boceprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. 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 Abs.7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A wurde in diesem Verfahren nicht abgestellt.</p>

(Hervorhebungen hier und in allen folgenden Zitaten durch den Verf.)

Das Ausmaß und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens neuer Wirkstoffe "*sind*" zwingend nach allen Kriterien des § 5 Abs. 7 AM-NutzenV zu bewerten. Es besteht kein Ermessen eines beauftragten Instituts, einzelne vom Verordnungsgeber vorgegebene Kriterien zu erweitern, zu verengen oder zu ignorieren. Das gilt insbesondere auch für das ausdrücklich genannte Kriterium der Heilung einer Erkrankung. Die Formulierung "*insbesondere*" unterstreicht nach allgemeinem juristischen Sprachgebrauch, dass jedenfalls bei einer Heilung der Erkrankung ein erheblicher Zusatznutzen zwingend "*vorliegt*". Geprüft werden muss lediglich, ob eine Heilung erreicht wird.

Der Gesetzgeber hat allein den Verordnungsgeber ermächtigt, den Prüfungsumfang vorzugeben:

"Das Bundesministerium für Gesundheit regelt durch Rechtsverordnung ohne Zustimmung des Bundesrats das Nähere zur Nutzenbewertung. Darin sind insbesondere festzulegen: [...] Grundsätze für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und des Zusatznutzens" (§ 35a Abs. 1 Sätze 6 und 7 SGB V).

Schutz des pharmazeutischen Unternehmers durch rechtssichere Grundlage

Zweck dieser gesetzlich delegierten Normsetzungskompetenz auf den demokratisch legitimierten Verordnungsgeber ist ausweislich der Gesetzesbegründung ausdrücklich der Schutz der betroffenen pharmazeutischen Unternehmen:

"Durch die Rechtsverordnung wird sowohl dem Gemeinsamen Bundesausschuss als auch

den pharmazeutischen Unternehmen eine rechtssichere und tragfähige Grundlage für das neu eingeführte Verfahren der schnellen Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt. Für die Unternehmen wird die notwendige Planungssicherheit hergestellt." (Beschlussempfehlung des Ausschusses für Gesundheit, BT-Drucks. 17/3698, zu Art. 1 Nr. 5, S. 72 f.).

Die "rechtssichere Grundlage" und "notwendige Planungssicherheit" würden nachträglich entzogen, wenn ein vom G-BA beauftragtes Institut die vom Gesetzgeber gewünschten und vom Ordnungsgeber bestimmten Kriterien zur Bemessung des Zusatznutzens allgemein oder im konkreten Einzelfall verengen oder ignorieren dürfte.

Allein der G-BA ist zur näheren Ausgestaltung von Kriterien und Verfahren berufen

Neben dem demokratisch legitimierten Ordnungsgeber hat der Gesetzgeber allein auf den G-BA eine begrenzte Normsetzungskompetenz delegiert (§ 35a Abs. 1 Satz 8 SGB V). In der Begründung stellt der Gesetzgeber die Normenhierarchie klar:

"Weitere Einzelheiten regelt der Gemeinsame Bundesausschuss auf der Grundlage der Rechtsverordnung in seiner Verfahrensordnung. Damit bleibt es möglich, Einzelfragen zum Verfahren und zur Bewertung im Rahmen der Verfahrensordnung Rechnung tragen zu können." (Beschlussempfehlung des Ausschusses für Gesundheit, a.a.O., Art. 1 Nr. 5, S. 73.).

Einzelfragen zur Bewertung können demnach ausschließlich in der Verfahrensordnung des G-BA geregelt werden. Grundlage bleibt stets die Rechtsverordnung. Diese kann also selbst durch den G-BA nicht in schutzrechtsrelevanten Parametern verändert werden.

In dieser Konsequenz bekräftigt der G-BA in § 5 Abs. 7 Nr. 1 5. Kapitel VerFO die Kriterien

	<p>der Heilung bzw. spürbaren Linderung einer Erkrankung und weist sie den Zusatznutzenkategorien "erheblich" bzw. "beträchtlich" zu. Diese Ausgestaltung ist abschließend.</p> <p>Im Ergebnis ist somit zwingend gem. § 5 Abs. 7 Nr. 1 AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen festzustellen, wenn eine "Heilung der Erkrankung" durch die Therapie mit Boceprevir erreicht wird.</p>	
MSD	<p>Einheitliche Indikation entgegen Zulassungsstatus rechts- und sachwidrig geteilt</p> <p>Das IQWiG stützt unterschiedliche Bewertungsergebnisse von Boceprevir für die Subgruppen der Zirrhotiker und der sog. Nullresponder auf eine sachlich nicht gerechtfertigte Teilung der einheitlichen Indikation zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion. Gefordert wird eine vollständige Stratifizierung dieser Subgruppen in Studien. Das Vorgehen widerspricht dem Zulassungsbescheid von VICTRELIS® sowie den hierfür vom Zulassungsinhaber zwingend zu beachtenden rechtlichen Vorgaben und verstößt damit auch gegen die rechtlichen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung nach dem SGB V.</p> <p>Zulassungsbescheid: Eine Indikation</p> <p><i>"4.1 Anwendungsgebiete</i></p> <p><i>Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit PegInterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben."</i> (Fachinformation VICTRELIS®, Stand Juli 2011)</p>	<p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen 4 Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose, Patienten mit Zirrhose und der Gruppe der Nullresponder) kommt der G-BA nach Abschluss der Beratung zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose und Null-Responder jeweils als Subgruppen den therapieerfahrenen und therapie-naiven Patienten zuzuordnen sind.</p>

IQWiG: Vier Indikationen

Das IQWiG hat hiervon abweichend "das Gesamtanwendungsgebiet in 4 Indikationen aufgeteilt und separat bewertet":

1. therapienaive Patienten ohne Zirrhose,
2. therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose,
3. Patienten mit Zirrhose,
4. Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie

(IQWiG, Nutzenbewertung Boceprevir, Ziff. 2.2, Tab. 1, S. 7).

Das IQWiG begründet diese Aufteilung mit unterschiedlichen zugelassenen Therapieschemata, namentlich der sog. responsegesteuerten Therapie (RGT) mit variabler Therapiedauer je nach Viruslast zu bestimmten Messzeitpunkten für die o.g. Patientengruppen 1 und 2 und einem Therapieschema mit fixer Einnahmedauer für die Patientengruppen 3 und 4 (IQWiG, Boceprevir, Ziff. 2.7.2.1, S. 32 f.). Tatsächlich wird die fixe Einnahmedauer für die Patientengruppen 3 und 4 nur "*empfohlen*" (Fachinformation VICTRELIS Ziffer 4.2).

Als Folge der Aufteilung in unterschiedliche Indikationen fordert das IQWiG für jede "Indikation" gesonderte Studienauswertungen und stratifizierte Daten (IQWiG, Boceprevir, Ziff. 2.4.2, S. 24). Solche liegen für die o.g. Patientengruppen 3 und 4 nicht vor, da es bei Studienplanung keinen Hinweis gab, dass diese beiden Patientengruppen anders als response gesteuert behandelt werden sollten. Das IQWiG zieht daraus den Schluss, ein Zusatznutzen sei nicht belegt.

Aufteilung verstößt gegen rechtliche Vorgaben der frühen Nutzenbewertung

Die Aufteilung der zugelassenen Indikation in vier eigene Indikationen verstößt gegen die rechtlichen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung, namentlich gegen die Bindungswirkung der Zulassung. Das IQWiG muss sich bei der Nutzenbewertung im Rahmen der Zulassung bewegen, § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV:

"Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen."

Hinsichtlich der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels entfaltet der Zulassungsbescheid allgemeine Feststellungswirkung. So kann etwa die Wirksamkeit von Boceprevir auch zur Therapie von Zirrhotikern und Nullrespondern nicht in Frage gestellt werden.

Die Feststellungen der Europäischen Kommission als Zulassungsbehörde und der Europäischen Arzneimittelagentur als wissenschaftliches Gremium zur Wirksamkeit erstrecken sich dabei auf die Herbeiführung der SVR und die dadurch bewirkte Heilung der Hepatitis-C-Erkrankung:

"Given that SVR is correlated with cure, the addition of boceprevir to the current SOC will significantly increase the individual likelihood of being cured, avoiding progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma." (CHMP assessment report, Victrelis, S. 115, Ziffer 5.3)

An diese Feststellung zur Wirksamkeit von Boceprevir ist der G-BA gebunden. Der Beschluss zur Nutzenbewertung darf diesen Feststellungen nicht widersprechen, § 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV.

Die Zulassung gibt den Rahmen der Nutzenbewertung aber auch darüber hinaus vor. Nach § 35a Abs. 1 S. 3 SGB V sowie § 4 Abs. 1 AM-NutzenV erfolgt

"die Nutzenbewertung auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, [...] die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen: 1. zugelassene Anwendungsgebiete"

§ 5 Abs. 3 AM-NutzenV stellt die Bewertung des Zusatznutzens ganz auf die Grundlage der Zulassung und der darin zugelassenen Anwendungsgebiete:

"(3) Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen [...] wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin."

Das Anwendungsgebiet unterliegt dabei nicht der freien Definition des IQWiG. Maßgeblich für die Definition des Anwendungsgebietes in der frühen Nutzenbewertung ist allein § 2 Abs. 2 AM-NutzenV:

"Ein neues Anwendungsgebiet ist ein Anwendungsgebiet, für das nach § 29 Absatz 3 Nummer 3 des Arzneimittelgesetzes eine neue Zulassung erteilt wird oder das als größere Änderung des Typs 2 nach Anh. 2 Nummer 2 Buchstabe a der VO Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 [...] eingestuft wird."

Die AM-NutzenV zieht damit die Maßstäbe des Arzneimittelgesetzes heran. Nach § 29 Abs 3 Nr. 3 AMG wird ausdrücklich keine neue Zulassung erteilt, "soweit es sich um eine Änderung

nach [§29] Absatz 2a Nr. 1 handelt." § 29 Abs. 2a Nr. 1 AMG erfasst "Angaben über die Dosierung, die Art oder die Dauer der Anwendung". Abweichungen dieser Angaben erfordern damit keine neue Zulassung. Sie fallen nicht unter § 29 Abs. 3 Nr. 3 AMG und begründen damit gemäß § 2 Abs. 2 AM-NutzenV auch kein neues Anwendungsgebiet.

Weder das SGB V noch die AM-NutzenV oder die G-BA VerfO lassen ein Ermessen des IQWiG oder des G-BA erkennen, das behördlich zugelassene Anwendungsgebiet zu variieren. Der Gesetzgeber des SGB V versteht unter dem Begriff "Anwendungsgebiet" nicht Patienten-Subgruppen, die sich innerhalb des behördlich zugelassenen Anwendungsgebietes nach der Anwendungsdauer oder dem vorherigen Ansprechen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden. Die sog. Nullresponder oder Zirrhotiker als eine eigenständige Indikation zu behandeln, findet im SGB V keine Stütze. Eine systematische Auslegung des gesamten SGB V - insbesondere der Normen zur Wirtschaftlichkeit von Arzneimittelverordnungen (§§ 35, 84, 106, 129) - ergibt für eine solche Differenzierung des Anwendungsgebietes keinen Anhaltspunkt.

Im Ergebnis kann auf die Dauer der Anwendung (24-44 Wochen nach RGT oder 44 Wochen nach festem Therapieschema) kein eigenes Anwendungsgebiet gestützt werden. Genau darauf aber sucht das IQWiG die Eröffnung zweier neuer Anwendungsgebiete – jene der Zirrhotiker und der Nullresponder – zu stützen. Diese freie Definition neuer Anwendungsgebiete entgegen der Zulassung verstößt gegen § 5 Abs. 3 iVm § 2 Abs.2 AM-NutzenV.

Aufteilung widerspricht den europarechtlichen Vorgaben für Fachinformationen

Die Aufteilung einer zugelassenen Indikation in vier Indikationen anhand der Einnahmedauer widerspricht der Fachinformation und dem hierfür etablierten rechtlichen Rahmen des Europäischen Normgebers.

Verbindliche Vorgaben für die Gestaltung der Fachinformation (Engl. SmPC) enthält die *Guideline on Summary of Product Characteristics* der EU Kommission von 2009. Darin wird ausdrücklich klargestellt, dass die Fachinformation keine veränderbare bloße Information ist. Vielmehr ist die Festlegung der Indikation integraler Bestandteil der Zulassung nach detaillierter Prüfung durch die Zulassungsbehörde.

"The SmPC forms an intrinsic and integral part of the marketing authorisation. The SmPC sets out the agreed position of the medicinal product as distilled during the course of the assessment process. As such the content cannot be changed except with the approval of the originating competent authority." (EU Commission, A Guideline on Summary of Product Characteristics, September 2009, S. 2)

Die Analyse des Zulassungsstatus von VICTRELIS anhand der rechtlichen Vorgaben zeigt, dass der Zulassungsinhaber und die Zulassungsbehörde Zirrhotiker und Nullresponder zu Recht nicht als eigene Indikationen aufgenommen haben. Vielmehr handelt es sich um Subgruppen, für die die Europäische Arzneimittelagentur nach Abwägung der Studienergebnisse spezielle Einnahmeschemata anordnete. Diese Subgruppen liegen innerhalb der Gruppen der therapienaiven bzw. therapieerfahrenen Patienten. Wir fordern daher, der einheitlichen Indikation Rechnung zu tragen und auf die unzulässige Indikationenaufspaltung zu verzichten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
u.a.: S. 34, Zeilen 27ff	MSD	<p>Anmerkung: Nach medizinischer Wissenschaft und Praxis bedeutet eine dauerhafte Viruselimination „Heilung der chronischen Hepatitis C“</p> <p>Durch die Therapie mit Boceprevir wird eine <u>Heilung</u> der Hepatitis-C-Viruserkrankung bei einer signifikant höheren Anzahl an Patienten als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreicht. Dieser Konsens in der internationalen wie nationalen medizinischen Wissenschaft und Praxis wird durch die Bewertungen der Zulassungsbehörden bestätigt. Bei der Hepatitis-C-Virusinfektion besteht die Heilung in der Elimination des Virus (<i>Sustained Virologic Response</i>, SVR):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Hepatitis C ist die Eliminierung des Virus prinzipiell möglich, da der Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus ausschließlich im Cytoplasma stattfindet. Es findet weder eine Integration in das Wirtsgenom statt, noch besteht eine episomale Persistenz in infizierten Zellen (Pawlotsky JM, 2006). 2. Eine Hepatitis-C-Erkrankung gilt nach allgemeiner Ansicht der medizinischen Fachkreise als geheilt, wenn 24 Wochen nach Therapieende immer noch Virusfreiheit (SVR) nachgewiesen werden kann (Sarrazin et al., 2010). Medizinische Fachgesellschaften, deren führende wissenschaftlich tätige Ärzte und somit auch die von diesen Institutionen und Personen entwickelten Leitlinien sprechen sich für die Verwendung der SVR in klinischen Studien und in der 	<p>Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant.</p> <p>Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppen der Patienten mit Zirrhose und der Patienten mit Koinfektionen enthalten sind. In der Patientengruppe der Therapieerfahrenen ist zudem die Gruppe der Null-Responder mit erfasst. Für diese Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR</p>

		<p>Praxis aus, um den Erfolg der Therapie, nämlich die Heilung der Infektion, zu messen.</p> <p>3. Mit Boceprevir ist es möglich, den Replikationszyklus des Virus zu unterbrechen und häufiger eine klinische Heilung zu erreichen. Einzig bei Hepatitis C erreicht man so eine wirkliche klinische Heilung (Buggisch et al., 2011).</p> <p>4. Auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) stellt fest: <i>"Given that SVR is correlated with cure, the addition of boceprevir to the current SOC will significantly increase the individual likelihood of <u>being cured</u>, avoiding progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma."</i> (CHMP assessment report, Victrelis, S. 115, Ziffer 5.3). Die Zulassungsbehörde faßt schließlich zusammen: <i>"As compared to the current treatment with peginterferon alfa and ribavirin, the addition of boceprevir will significantly enhance the proportion of patients that could be <u>cured of their hepatitis C</u>"</i> (CHMP, Summary of Opinion, 19 May 2011, EMA/CHMP/354114/2011).</p> <p>Die Bekanntmachungen der zuständigen Zulassungsbehörde sind Grundlage der Nutzenbewertung und vom G-BA zwingend zu beachten, § 5 Abs. 3 S. 2 AM-NutzenV. Die der Zulassung zu Grunde liegende Bewertung ist bindend: <i>"Die Bewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen"</i> (§ 7 Abs. 2 S. 6 AM-NutzenV).</p> <p>5. Der Entwicklungsschritt bei dem neuen Proteasehemmer Boceprevir ist so groß, dass dieser Substanz ein beschleunigtes Verfahren bei amerikani-</p>	<p>gemacht werden.</p> <p>Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR zu Victrelis® (CHMP assessment report (S. 115); 26. Mai 2011) fest, dass die Patientengruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis® darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Patientengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.</p> <p>Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Boceprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapienaive Patienten liegt ein signifikant häufigeres Auftreten von Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir vor. In den Zulassungsstudien mit Boceprevir wurden signifikant häufiger Erythropoese stimulierende Wirkstoffe (ESA) eingesetzt. ESA sind für diese Indikation in</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>schen und europäischen Behörden eingeräumt wurde; u. a., um Leben betroffener Patienten in Spätstadien (Zirrhose) zu retten.</p> <p>In Übereinstimmung mit der medizinischen Fachwelt und allen maßgeblichen internationalen Zulassungsbehörden erachten wir daher das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) als Heilung der chronischen Hepatitis C und daher den Zusatznutzen von Boceprevir als erheblich.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind randomisierte Mortalitäts- bzw. Morbiditätsstudien für Patienten, Ärzte und Hersteller unzumutbar</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind randomisierte Mortalitäts- bzw. Morbiditätsstudien ethisch nicht genehmigungsfähig, tatsächlich nicht durchführbar und verstießen gegen das Grundrecht auf Leben.</p> <p>Die Progression der chronischen Hepatitis-C-Infektion erstreckt sich über Jahrzehnte. Zur direkten „Quantifizierung“ der Reduktion des Auftretens von hepatozellulären Karzinomen in einer prospektiven randomisierten Studie müssten zum Beispiel mindestens 3500 therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C über 20 Jahre nach verfolgt werden (power = 90%, 2-seitiges alpha=0.05). Dies ergibt sich aus einer publizierten 20-Jahres-Inzidenz von 9,7% bei unbehandelten Patienten (Siebert et al., 2009) und einer daraus geschätzten 20-Jahresinzidenz von etwa 6,0% der Patienten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (angenommene SVR 38%) bzw. von etwa 3,6% der Patienten unter einer Boceprevir-haltigen Therapie (angenommene SVR 63%). Kombinierte Endpunkte werden hier nicht weiter betrachtet, da</p>	<p>Deutschland nicht zugelassen. Inwieweit Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir ohne die Gabe von ESA häufiger oder schwerwiegender auftreten, oder durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis beherrschbar sind, kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau dieser Sachverhalte kommt der G-BA zu der Bewertung, dass sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion ein Zusatznutzen von Boceprevir vorliegt, das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>diese vom IQWiG in der Nutzenbewertung von Boceprevir als zu heterogen abgelehnt werden.</p> <p>Eine solche Studie wäre undurchführbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Equipoise-Voraussetzung der Randomisierung wäre von Anfang an verletzt, denn bereits jetzt zeigen Kohortenstudien eine Verringerung von Folgeerkrankungen der Hepatitis C durch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens. Für hepatozelluläre Karzinome räumt das IQWiG dies sogar ein (S. 22 der Nutzenbewertung von Boceprevir, letzter Absatz). • Die Patienten müssten sich sowohl bezüglich ihrer Therapie als auch bezüglich ihres virologischen Status verblinden lassen. • Sie müssten Ihrer randomisierten Therapie über 20 Jahre treu bleiben und dürften keinen medizinischen Fortschritt in Anspruch nehmen, z. B. neue HCV-Eradikationsmöglichkeiten. • Kein Patient würde sich einem solchen Versuch unterziehen; keine Ethikkommission würde ihn genehmigen, denn bereits die Deklaration von Helsinki untersagt, Patienten vom Nutzen und medizinischen Fortschritt fernzuhalten. • Selbst wenn durchgeführt und positiv abgeschlossen, ergäbe erst die erfolgreiche Wiederholung dieser Studie (nach insgesamt 40 Jahren) einen Anspruch auf einen erheblichen Zusatznutzen, denn auf „Reproduktion“ eines positiven Studienergebnisses basiert der Algorithmus des IQWiGs in Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor (gesamtes Konfidenzintervall unter 0,75). 	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>Unzumutbare oder ethisch unvertretbare Studien dürfen vom pharmazeutischen Unternehmer nicht verlangt werden (Ausschuss für Gesundheit, BT-Drucks. 17/3698, zu Art. 1 Nr. 13, S. 75). Eine Langzeitstudie, in der infizierten Patienten die potenziell heilende Therapie aus wissenschaftlichem Interesse über Jahrzehnte vorenthalten wird, ist ethisch nicht vertretbar. Rechtlich steht dem das Grundrecht auf Leben und Gesundheit aus Art. 2 Abs. 2 Grundgesetz entgegen.</p> <p>Heilung der Hepatitis C ein erheblicher Zusatznutzen auch für die Versicherungsgemeinschaft</p> <p>Eine Hepatitis C entsteht durch Übertragung des Virus; mit einer „Heilung der Erkrankung“ endet die Übertragbarkeit und es wird eine weitere Verbreitung des krankheitsauslösenden Virus in der GKV-Versicherungsgemeinschaft gestoppt. Auch dies rechtfertigt, der „Heilung einer (infektiösen) Erkrankung“ einen besonderen, einen erheblichen Zusatznutzen beizumessen - für betroffene Patienten <u>und</u> die Versicherungsgemeinschaft.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Verengung der Kriterien zur Bemessung des Zusatznutzens durch das IQWiG ist zurückzuweisen und der G-BA aufgefordert, dem eindeutigen Willen des Gesetz- und Verordnungsgebers Geltung zu verschaffen. Wir erachten - in Übereinstimmung mit der medizinischen Fachwelt und allen maßgeblichen internationalen Zulassungs-</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		behörden - das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) als Heilung der chronischen Hepatitis C und daher den Zusatznutzen von Boceprevir als erheblich.	
u.a.: S. 24	MSD	<p>Anmerkung: Zusatznutzen bei Patienten mit Zirrhose</p> <p>In der Nutzenbewertung führt das IQWiG an, dass für die Bewertung von Boceprevir in Kombination mit PegInterferon alfa/Ribavirin (PegIFN/RBV) bei Patienten mit cHCV (Genotyp 1) mit Zirrhose im direkten Vergleich zu PegIFN/RBV keine adäquaten Daten vorgelegt worden seien:</p> <p><i>"Es fehlen stratifizierte Daten, deren Notwendigkeit sich daraus ergibt, dass es sich um eine der zu bewertenden Indikationen handelt, für die der Zusatznutzen und die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens generell auf Basis separater Daten bewertet werden muss. [...] Zudem war der vom pU zusammengestellte Studienpool unvollständig, da für das zulassungskonforme Behandlungsschema eine weitere Studie (P05685) relevant gewesen wäre"</i> (IQWiG, Boceprevir, S. 24)</p> <p>Diese Einschätzung des IQWiGs trifft nicht zu:</p> <p>1. Indikationen/Gruppen/Subgruppen: Wie im vorangegangenen Kapitel ausgeführt, liegt eine (1) Indikation vor (nicht vier Indikationen). Innerhalb dieser Indikation gibt es zwei Gruppen von Patienten (therapienaiv und therapieerfahren), für die die Daten im Dossier separat aufbereitet wurden. Patienten mit Zirrhose bilden innerhalb der Gruppe der therapienaiven Patienten und innerhalb der Gruppe der therapieer-</p>	<p>Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen 4 Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose, Patienten mit Zirrhose und der Gruppe der Nullresponder) kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose und Nullresponder jeweils als Subgruppen den therapieerfahrenen und therapienaiven Patienten zuzuordnen sind.</p> <p>Für die Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.</p> <p>Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR zu Victrelis® (CHMP assessment report (S. 115);</p>

	<p>fahrenen Patienten jeweils Subgruppen. Für Subgruppenanalysen sind Interaktionstests die Methode der Wahl.</p> <p>2. Studie P05685: Therapieerfahrene Patienten sind mehrheitlich response-gesteuert zu behandeln; während in der Studie P05685 ausschließlich eine feste Therapiedauer zum Einsatz kam. Insofern konnte die Studie P05685 nicht zu therapieerfahrenen Patienten als Gruppe aussagen und wurde IQWiG-methodenpapiergerecht abgeschlossen,</p> <p>3. Subgruppenanalysen: Patienten mit Zirrhose waren in den beiden im Dossier beschriebenen Studien SPRINT-2 und RESPOND-2 Teil des untersuchten Patientenkollektivs. In beiden Studien war die Zirrhose im Datenanalyseplan als Subgruppe prä-spezifiziert. Wie in der Dossievorlage in den Kapiteln 4.2.5.2 und 4.3.1.3.2 vorgegeben, wurden im Boceprevir-Dossier Patienten mit Zirrhose als Subgruppe ausgewiesen und die Ergebnisse der Subgruppenanalysen einschließlich Interaktionstests im Kapitel 4.3.1.3.2 dargelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für therapieerfahrene Patienten (RESPOND-2) fanden sich keine Hinweise auf unterschiedliches Ansprechen (SVR) von Patienten mit bzw. ohne Zirrhose auf Boceprevir (Abb. 4-11 und 4-12 des Dossiers). Weder für das feste Therapieschema (p für Interaktion = 0,982), noch für die response-gesteuerte Therapie (p für Interaktion = 0,984). Ein Zusatznutzen von Boceprevir in der Subgruppe der therapieerfahrenen Patienten mit Zirrhose ist damit belegt. • Bei therapienaiven Patienten mit bzw. ohne Zirrhose (SPRINT-2) zeigte der 	<p>26. Mai 2011) fest, dass die Patientengruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis® darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Patientengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Interaktionstest eine Heterogenität. Der Interaktionstest war jedoch nicht für multiples Testen korrigiert; 30 unkorrigierte Tests in einer einzigen Studie liefern erwartungsgemäß 1-2 falsch positive Ergebnisse. Außerdem wäre eine Heterogenität nur bei therapienaiven, nicht aber bei therapieerfahrenen Patienten, medizinisch unplausibel, zumal vorbehandelte zirrhotische Patienten von einer 44-wöchigen Boceprevir-haltigen Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ganz erheblich profitierten (Peto odds ratio=20,2 (!); 95% Konfidenzintervall 4,6-88,3).</p> <p>4. Sensitivitätsanalyse: Würden die Daten der Subgruppe der Patienten mit Zirrhose aus RESPOND-2 und P05685 meta-analytisch zusammengeführt, ergäbe sich für therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose nicht nur ein "Hinweis", sondern sogar ein "Beleg" für einen erheblichen Zusatznutzen aus <u>zwei</u> randomisierten Studien (Peto odds ratio mit festen Effekten: 10,2; 95% KI 3,5; 29,7, p<0,001; Peto odds ratio mit zufälligen Effekten: 10,1; 95% KI 2,5; 40,8; p=0,001).</p>	
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Study name	Statistics for each study					SVR + / Total		Peto odds ratio and 95% CI	
	Peto odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	BOC + PegIFN/RBV	PegIFN/RBV		
RESPOND-2	20,208	4,626	88,270	3,996	0,000	17 / 22	0 / 10		
P05685	4,852	1,036	22,724	2,005	0,045	12 / 24	1 / 9		
	10,233	3,523	29,723	4,275	0,000				

A= PegIFN/RBV, B=Boceprevir + PegIFN/RBV

Vorgeschlagene Änderung:

Wir folgern daher, dass Patienten mit Zirrhose von einer 3-Fach-Kombinationstherapie mit Boceprevir in erheblichem Ausmaße profitieren. Die Zulassungsbehörde entsprach diesem Standpunkt und erteilte Boceprevir uneingeschränkt die Zulassung für therapienaive und vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C, einschließlich Patienten mit Zirrhose. Wir beantragen einen erheblichen Zusatznutzen von Boceprevir bei Patienten mit Zirrhose.

u.a.:
S. 6

MSD

Anmerkung:

Neue Evidenz zur Heilung von Nullrespondern: Die PROVIDE-Studie

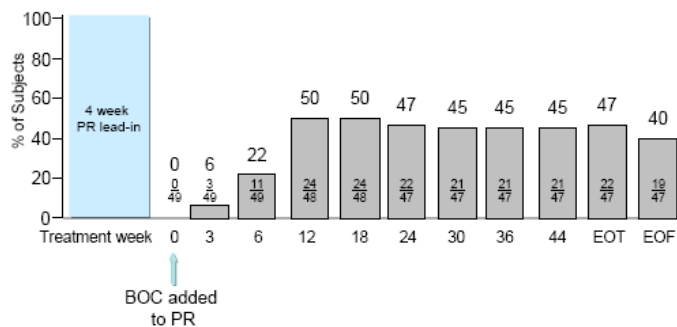
Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung von Boceprevir zu dem Schluss (z. B. Seite 6), dass der Zusatznutzen für sogenannte Nullresponder nicht belegt sei, da dieses Patientenkollektiv nicht in den vorgelegten Studien untersucht worden sei.

Hinsichtlich der in der Nutzenbewertung des IQWiG beschriebenen 4 Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose, Patienten mit Zirrhose und der Gruppe der Nullresponder)

	<p>MSD weist darauf hin, dass die Zulassungsbehörde EMA die vorgelegten Daten für Nullresponder als ausreichend für eine Zulassung für diese Patienten bewertete. Der G-BA ist, wie oben dargelegt, an die Feststellungen der Zulassungsbehörde hinsichtlich der Wirksamkeit gebunden. Zudem legen wir in Anlage I neue Daten zu Nullrespondern vor, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlag.</p> <p>Es handelt sich um die PROVIDE-Studie, die Nullresponder einschloss und daher erlaubt, den Zusatznutzen für Nullresponder direkt zu beurteilen. Patienten vom Genotyp 1, die nicht auf eine protokollgerecht durchgeführte Therapie mit PegIFN/RBV in vorherigen Phase II/III MSD/Schering-Plough-Studien angesprochen hatten, konnten eingeschlossen werden. Alle Nullresponder erhielten eine 4-wöchige Lead-in Phase mit PegIFN/RBV vor der Zugabe von Boceprevir. Anschließend wurden Boceprevir (800mg, TID oral) + PegInterferon (PegInterferon-alfa 2b 1,5µg/kg/Woche) + Ribavirin (600-1400 mg/Tag gewichtsadaptiert, oral, in 2 Dosen) für bis zu 44 Wochen gegeben. Es folgt eine 24-wöchige Nachbeobachtungszeit. Bei nachweisbarer HCV-RNA zu Behandlungswoche 12 wurde die Therapie abgebrochen. Primärer Endpunkt ist das Erreichen einer SVR 24 Wochen nach Therapieende bezogen auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir erhalten hatten. HCV-RNA-Spiegel sind keine subjektive Zielgröße und konnten daher auch unverblindet valide erhoben werden. Das einarmige, nicht-randomisierte Design der PROVIDE-Studie trägt dem Umstand Rechnung, dass eine PegIFN/RBV-Re-Exposition bei belegter Nullresponse auf eben dieses Regime (PegIFN/RBV) in der Regel keine Heilungsaussichten bietet (SVR 5% Zeuzem et al., 2011).</p> <p>Die Ergebnisse einer Zwischenauswertung sind präsentiert (Vierling et al., 2011). Bis</p>	<p>kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Gruppen Patienten mit Zirrhose und Nullresponder jeweils als Subgruppen den therapieerfahrenen und therapienaiven Patienten zuzuordnen sind.</p> <p>Für die Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.</p> <p>Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR zu Victrelis® (CHMP assessment report (S. 115); 26. Mai 2011) fest, dass die Patientengruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis® darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Pati-</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

auf zwei Patienten, die mit Stichtag 31. Oktober 2011 noch unter Therapie standen, legen wir anliegend die Auswertung der Nullresponder bezüglich des primären Endpunktes vor (Anlage I). Wie Abbildung 2 aus Anlage I zeigt, erreichten 19 der 47 Nullresponder (40%; 95% KI 26% - 56%) ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Boceprevir-haltigen Therapie („EOF“).

Figure 2: Cumulative Achievement of Undetectable HCV RNA in Prior Null Responders



EOT=end of treatment
EOF=end of follow-up

Weitere Details können der Anlage I entnommen werden.

Die Ergebnisse belegen nachdrücklich, dass die 3-fach-Kombinationstherapie mit

entengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.

Bei der Provide-Studie handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene Studie. Die Daten liegen noch nicht vollständig vor. Eine abschließende Bewertung ist deshalb nicht möglich.

	<p>Boceprevir bei belegter Nullresponse auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (PegIFN/RBV) eine 40%ige Aussicht auf Heilung bietet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieser Zusatznutzen ist qualitativ erheblich in bezug auf das Behandlungsergebnis (Heilung) sowie in bezug auf den medizinischen Bedarf dieser Patienten (keine anderweitige Behandlungsoption zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs). • Der Zusatznutzen ist jedoch auch quantitativ erheblich in bezug auf die absolute Zahl zusätzlich geheilter Patienten (ca. 40%). • Der Zusatznutzen ist schließlich auch quantitativ erheblich in bezug auf die Größe des relativen Effekts: Selbst wenn durch Re-Exposition mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PegIFN/RBV) unter 47 Nullrespondern zwei Patienten geheilt werden könnten, sind die Heilungschancen durch die Hinzugabe von Boceprevir immer noch um ca. Faktor 10 höher ($p < 0,0001$, 2-seitiger exakter Test nach Fisher). Dies entspricht nach den Allgemeinen Methoden 4.0 des IQWiG, S. 42, der Größenordnung eines dramatischen Effekts: <i>"Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs [Anmerkung MSD: Hier: Nullresponse auf die zweckmäßige Vergleichstherapie], so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi-) deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patientinnen und Patienten belegt werden. [...] Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den</i> 	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p><i>Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie. [...] Glasziou et al. [197] versuchen, die Einordnung als dramatischen Effekt zu operationalisieren. In einer ersten Näherung wird vorgeschlagen, einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1% signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt [197]. Diese Größenordnung dient dem Institut als Orientierung und bedeutet keine starre Grenze. Glasziou et al. [197] haben ihrer Empfehlung Ergebnisse von Simulationsstudien zugrunde gelegt, wonach ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könne".</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir legen dem G-BA hiermit neue und mit retrospektiven Analysen der Zulassungsstudien konsistente Daten für den Zusatznutzen von Boceprevir bei Nullrespondern vor. Diese Daten dürfen in einem sachgerechten und rechtlich bindenden Bewertungsbeschluss nicht ignoriert werden. Wir beantragen einen erheblichen Zusatznutzen für Nullresponder.</p>	
<p>u.a.: S. 4, S. 21 (Tabelle 9), S. 26</p>	<p>MSD</p>	<p>Anmerkung: MSD widerspricht der Einschätzung des IQWiGs, für therapienaive Patienten ohne Zirrhose bestünde ein Hinweis auf einen „beträchtlichen“ Schaden für den Endpunkt Anämie</p>	<p>Im Bericht zu A11-17 wurden fälschlicherweise unterschiedliche Operationalisierungen für die Anämie aus den CSRs zur SPRINT-2 und RESPOND-2 extrahiert</p> <p>Eine Operationalisierung der Anämie soll nach dem MedDRA System erfolgen. Hierbei soll je-</p>

<p>(Tabelle 10)</p>	<p>In der Nutzenbewertung führt das IQWiG an, dass Anämien bei den mit BOC + PegIFN/RBV behandelten therapie-naiven Patienten häufiger auftraten, als bei den Patienten, die PegIFN/RBV erhielten (z. B. S. 4). Nach Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor ergäbe sich aus der Lage des 95% Konfidenzintervalles ein Hinweis auf einen „beträchtlichen“ Schaden (S. 26, Tab. 10) von Boceprevir bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose</p> <p>Diese Einschätzung trifft aus folgenden Gründen nicht zu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie in unserer Stellungnahme bereits ausgeführt, bildet alleine die Rechtsverordnung die Grundlage des Beschlusses. Die Anwendung von Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor ist daher rechtswidrig. 2. Die Feststellung des Laborparameters Hämoglobin (< 10g/dl) ist zur Bestimmung der klinischen Manifestation der Anämie eines Patienten nicht ausreichend. Ein Laborwert kann zur Beurteilung des klinischen Ausprägungsgrades einer Anämie bei einem individuellen Patienten nicht ausreichend sein. Patienten verspüren vor allem die Symptome einer Anämie. Auftreten und individuelle Ausprägung der Symptome sind nicht mit einem definierten Einzelwert assoziiert und können sehr deutlich von Patient zu Patient variieren. Je nach subjektivem Empfinden des Patienten können Symptome bereits bei höheren oder auch bei niedrigeren Hb-Werten als beeinträchtigend empfunden werden. Das Auftreten der Symptomatik folgt jedoch nicht festgelegten Hb-Werten. Im Einzelfall können auch niedrige Hb-Werte mit geringen Symptomen einhergehen oder symptomlos sein. 3. Daher liefern z. B. die klinischen Entitäten des Medical Dictionary for 	<p>doch nicht, wie von MSD vorgenommen, jegliche unerwünschte Ereignisse, die mit einer Anämie im Zusammenhang stehen können, eingehen. Vielmehr soll hier auf die beiden spezifischen preferred terms (PT) des MedDRA Systems Anämie und hämolytische Anämie abgestellt werden.</p> <p>Die Schwelle Hb-\leq10g/dl ist in den Studienberichten nicht als Kriterium zur Definition dieser Auswertung genannt und war nicht Gegenstand der Entscheidung für diese Operationalisierung.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten unter der Boceprevir-Behandlung ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Anämie. Diese Ergebnisse beruhen nicht auf Laborparameterdaten sondern auf der Auswertung der beiden genannten PTs des MedDRA Systems.</p> <p>Im Ergebnis zeigt sich folgende Ergebnisse bezüglich des Auftretens einer Anämie:</p> <p>Sprint-2 Studie:</p> <p>RR 1,68 [1,39; 2,03] 49 % vs. 29 % p < 0,001</p> <p>Respond-2 Studie:</p> <p>RR 2,10 [1,35; 3,47]</p>
---------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Regulatory Activities (MedDRA) umfassendere Auskunft über die Patientenrelevanz einer Anämie in einer klinischen Studie. Dazu gehören z. B. Symptome unterschiedlicher Art (Müdigkeit, Schwindel, etc.), hinter denen sich eine Anämie verbergen kann. MedDRA ist eine standardisierte medizinische Terminologie, um unerwünschte Ereignisse zu beschreiben, die im Zusammenhang mit dem Gebrauch von pharmazeutischen oder anderen medizinischen Produkten stehen können.</p> <p>4. Bei therapieerfahrenen Patienten (RESPOND-2) hat das IQWiG auf eben diese MedDRA-Entitäten zurückgegriffen (IQWiG, Boceprevir, S. 21) und fand keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit auch keinen Hinweis auf Schaden (Tabelle 1).</p> <p>5. Gleiches sollte auch für therapienaive Patienten (SPRINT-2) gelten, denn auch hier ergibt sich kein Signal für einen patientenrelevanten Schaden im Zusammenhang mit Anämien (79% vs. 78% der Patienten, RR=1.00, 95% KI 0.92; 1.08, p=1.00 im 2-seitigen exakten Test nach Fisher, Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Anämien in den beiden Zulassungsstudien. Gelb hinterlegt sind die vom IQWiG (S. 21, Tab. 9) aus den Studienberichten inkonsistent extrahierten Anämiedaten bemessen an Hb < 10g/dL (therapienaive Patienten) bzw. bemessen an MedDRA-Begriffen mit Anämiebezug (therapieerfahrere Patienten).</p>	<p>43 % vs. 20 % p < 0,001</p> <p>Des Weiteren wurde unter der Behandlung mit Boceprevir in den Zulassungsstudien signifikant häufiger Erythropoese stimulierende Wirkstoffe (ESA) eingesetzt. ESA sind für diese Indikation nicht zugelassen. Inwieweit Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir ohne die Gabe von ESA häufiger oder schwerwiegender auftreten, oder durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis beherrschbar sind, kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht eindeutig abgeleitet werden.</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Studie	Anämie (Hb <10g/dL)					
	PegIFN/RBV		BOC+PegIFN/RBV		RR [95% KI]	p-Wert
	Gesamt N	Ereignisse n (%)	Gesamt N	Ereignisse n (%)		
Therapienaiv (SPRINT-2)	363	107 (29)	368	182 (49)	1,68 [1,39;2,03]	<0,001
Therapieerfahren (RESPOND-2)	80	16 (20)	162	70 (43)	2,16 [1,35;3,47]	<0,001

	MedDRA-Begriffe mit Anämiebezug					
	PegIFN/RBV		BOC+PegIFN/RBV		RR [95% KI]	p-Wert
	Gesamt N	Ereignisse n (%)	Gesamt N	Ereignisse n (%)		
Therapienaiv (SPRINT-2)	363	285 (79)	368	288 (78)	1,00 [0,92;1,08]	1,00
Therapieerfahren (RESPOND-2)	80	59 (74)	162	131 (81)	1,10 [0,94;1,27]	0,219

PegIFN: PegInterferon, RBV: Ribavirin, BOC: Boceprevir, RR: relatives Risiko

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Vorgeschlagene Änderung:

Unseres Erachtens und nach den Methoden des IQWiG ist zur Bewertung einer Anämie eine umfassendere Beurteilung der Klinik eines Patienten notwendig, was insbesondere die den Patienten betreffenden Folgesymptome einschließt. Als patientenrelevanter Endpunkt müssen somit die klinischen Symptome bewertet werden. Dementsprechend liegen sowohl für therapienaive Patienten als auch für therapieerfahrene Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der 3-Fach-Kombinationstherapie vor (Tabelle 1). Wir bean-

		tragen daher für therapienaive Patienten eine Bewertung der Anämie analog zur Bewertung der Anämie bei therapieerfahrenen Patienten (kein Schaden).	
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Anlage I:

Merck Research Laboratories. A Single-Arm Study to Provide Boceprevir Treatment in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin in Previous Schering-Plough Boceprevir Studies: Preliminary Summary, 14-Dec-2011, NJ, USA.

Referenzen (alphabetisch):

Buggisch P, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Neue Ära in der Therapie der Hepatitis C. Hamburger Ärzteblatt. 2011; 11: 34.

Ausschuss für Gesundheit. Deutscher Bundestag. Drucksache 17/3698. Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). 10.11.2010. [Zugriff: 19.12.2011] URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/036/1703698.pdf>.

European Commission. Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). Revision 2. [Zugriff: 19.12.2011] URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpec_guideline_rev2_en.pdf.

European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). *Summary of opinion (initial authorisation). Victrelis*. 19 May 2011.

EMA/CHMP/354114/2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002332/WC500106520.pdf.

European Medicines Agency. Assessment report. Victrelis. Procedure No.: EMEA/H/C/002332/. [Zugriff: 19.12.2011] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 19.12.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). [Zugriff: 19.12.2011] URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 19.12.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 19.12.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

MSD. Victrelis 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. [Zugriff: 19.12.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. Hepatology. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S207-20.

Sarrazin C, Berg T, Ross RS et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. Z Gastroenterol. 2010 Feb;48(2):289-351. Epub 2010 Jan 29.

Siebert U, Sroczynski G, Aidelsburger P et al. Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. Pharmacoeconomics. 2009;27(4):341-54.

Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv). [Zugriff: 19.12.2011] URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.

Vierling J, Flamm S, Gordon S et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: the PROVIDE study. In: AASLD, Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 4 -8, 2011 San Francisco, USA. Hepatology 54, Issue Supplement S1, Pages iiA-31A, 32A-1513A, October 2011 #931

WORLD MEDICAL ASSOCIATION Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Zugriff: 19.12.2011] URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2417-28.

5.2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	21.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir, Nr. 107, A11-17, Version 1.0, 29.11.2011
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p>Der Umfang der zu beurteilenden Unterlagen und der zur Verfügung stehende Zeitrahmen erlauben keine detaillierte Kommentierung, sondern nur wenige allgemeine Anmerkungen und eine Stellungnahme zu konkreten Punkten im Dossier des pharmazeutischen Herstellers bzw. der Dossierbewertung durch das IQWiG.</p> <p><u>Vorschlag zum Verfahren:</u> Die Module 1–4 des vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) eingereichten Dossiers sollten den zur Stellungnahme berechtigten Organisationen mit Beginn des Verfahrens nach § 35a SGB V zur Verfügung gestellt werden.</p>	Nach der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 10 Abs. 1 wird das Dossier gleichzeitig mit der Nutzenbewertung auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.
	<p>Die Hepatitis-C-Virus-Infektion führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Infektion und bei einem relevanten Teil der chronisch Infizierten zu einer zunehmenden Fibrose bis hin zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des hepatozellulären Karzinoms und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. Aus der Häufigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. Aus der Häufigkeit der chronischen Hepatitis C und der durch die Behandlung von Infektion und ihren Folgen entstehenden Kosten resultiert eine relevante gesamtgesellschaftliche Bedeutung der Erkrankung und ihrer Behandlung.</p> <p>Für die Pathogenese der Folgen der chronischen Hepatitis C ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser. Diese</p>	

	<p>führt bei entsprechender Disposition des Immunsystems zu einer entzündungsbedingten progredienten Fibrose der Leber, deren Endstadium die Leberzirrhose und eine mit dem Leben nicht vereinbare Einschränkung der Leberfunktion ist.</p> <p>Weitere Faktoren wie begleitende andere Lebererkrankungen sowie medikamentöse oder toxische Schädigung der Leber können verstärkend hinzutreten, sind aber keine Voraussetzung für die bei chronischer Hepatitis C beobachtete Leberschädigung.</p>	
	<p>Die Verwendung des Therapieziels „Sustained Virologic Response“ (SVR) ist adäquat.</p> <p>Bei der SVR handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung der Hepatitis C.</p> <p>Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und des Scottish Medicines Consortium (SMC).</p> <p>Die beschriebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen dem aktuellen wissenschaftlichen Stand.</p>	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>
	<p>Eine Aussage zu selten auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist aufgrund der begrenzten Anzahl der mit Boceprevir behandelten Patienten in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) noch nicht möglich.</p> <p>Beachtet werden muss, dass in Studien zur Zulassung ein relevanter Anteil der mit Boceprevir behandelten Patienten wegen ausgeprägter Anämie Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe erhalten hat. Sollte dies auch für die nach Zulassung behandelten Patienten zutreffen, ist bei der Beurteilung des UAW-Potenzials einer Be-</p>	<p>Zur Bewertung des Auftretens von Anämien unter Boceprevir siehe Stellungnahme zu MSD</p>

	<p>handlung mit Boceprevir auch die unerwünschten Wirkungen der Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe zu beachten.</p> <p>Da durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir die bereits unter Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin beobachteten UAWs einschließlich der Anämie häufiger bzw. in stärkerem Maße beobachtet werden, ist eine Verschlechterung der Adhärenz im Vergleich zur Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin als Folge von UAW möglich.</p>	
	<p>Bei der Bewertung des ökonomischen Nutzens von Boceprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C ist den Behandlungskosten gegenüberzustellen, welche Einsparungen durch Vermeidung von Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom und Notwendigkeit der Lebertransplantation bei erfolgreich behandelten Patienten mit Hepatitis C und SVR nach Therapie erzielt werden.</p> <p>Nach Angaben des Robert-Koch Instituts (RKI) sind weltweit 27 % der Leberzirrhosen und 25 % der hepatozellulären Karzinome auf eine Hepatitis-C-Infektion zurückzuführen.</p>	<p>Für Boceprevir wurde eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – nicht eine Kosten-Nutzen-Bewertung § 35b SGB V – durchgeführt. Bei der Gegenüberstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nur die direkten (Arzneimittel)Kosten und zusätzliche Kosten, die durch Maßnahmen entstehen, deren zwingende Notwendigkeit der Durchführung sich direkt aus der Fachinformation ableiten lässt, berücksichtigt. Ökonomische Modellierungen sind für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht relevant.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung des pU, Modul 4 A: Seite 15 Absatz 2, Seite 16 Absatz 4		<p>Der pU benutzt den Begriff „Heilung“ für das Erreichen der dauerhaften Nichtnachweisbarkeit der Replikation des Hepatitis-C-Virus im Blut mittels PCR.</p> <p>Eine zu diesem Zeitpunkt bereits vorliegende Schädigung der Leber ist nicht immer reversibel, und wenn, dann häufig nur graduell reversibel, so dass der Begriff „Heilung“ nicht über möglicherweise fortbestehende, erhöhte leberbedingte Morbidität und Mortalität hinwegtäuschen darf.</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD
IQWiG Dossierbewertung: Seite 3 ff., Seite 5 letzter Absatz ff., Seite 39 ff.		<p>Das Erreichen einer SVR ist für Patienten in allen Stadien der Fibrose einschließlich des Stadiums der Leberzirrhose ein patientenrelevanter Nutzen, da der SVR auch bei Vorliegen einer Leberzirrhose einen positiven Effekt auf den Erkrankungsverlauf hat.</p> <p>Die Einteilung der Indikationen durch das IQWiG nach Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit Zirrhose ist für eine Nutzenbewertung nachvollziehbar, da belegt ist, dass das Vorliegen einer Zirrhose die Wahrscheinlichkeit einer SVR durch Behandlung mit Interferon in Kombination mit Ribavirin reduziert.</p> <p>Es ist daher zu fordern, dass der pU Daten über die</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

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

<p>und Absatz 5 Satz 1, Seite 25 Tabelle 10, Seite 27 Tabelle 11, 2.7.2.9.4.</p>		<p>Unstrittig ist, dass das Erreichen einer SVR bei einer chronischen Hepatitis C mit einer 90-prozentigen Verringerung des Auftretens von harten Endpunkten wie Tod, hepatozellulärem Karzinom und Lebertransplantation assoziiert ist. Zusätzlich zu den vom pU angegebenen Studien sei an dieser Stelle auf weitere Studien verwiesen (4–7).</p> <p>Eine Validierung des Surrogatparameters SVR durch eine prospektive, placebokontrollierte RCT ist daher ethisch nicht vertretbar.</p> <p>Diesem Umstand haben andere Institutionen wie das SMC (8,9) und das NICE (10) Rechnung getragen, indem sie in der Indikation Hepatitis C die SVR als patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels akzeptieren.</p> <p><u>Änderung:</u> Akzeptanz der SVR als validen patientenrelevanten Endpunkt trotz der fehlenden Validierung durch RCT und Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung: Seite 17 ff.</p>		<p>Mortalität ist als patientenrelevanter Endpunkt im Studiendesign berücksichtigt.</p> <p>Da die erhöhte Mortalität bei Hepatitis C vor allem aus der erst nach jahrelangem Verlauf auftretenden Zirrhose und deren Komplikationen resultiert, ist in Anbetracht des in den Studien begrenzten Beobachtungszeitraumes der SVR der adäquate patientenrelevante Endpunkt für die Nutzenbewertung von Boceprevir in der Kombinationstherapie der chroni-</p>	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>

		schen Hepatitis C.	
IQWiG Dossierbe- wertung: Seite 32/33, 2.7.2.1 letzter Ab- satz und Tabelle 15		<p>Das Behandlungsregime der Vergleichsgruppen in den der Zulassung zugrunde liegenden RCTs entspricht dem Stand des medizinischen Wissens zum Zeitpunkt der Planung der Studien. Eine Individualisierung der Therapie erfolgte zu diesem Zeitpunkt gemäß Leitlinien anhand von Genotyp und Viruslast und dem Ansprechen nach 12-wöchiger Therapie.</p> <p>Parameter zur differenzierteren Therapiesteuerung, wie frühes vs. späteres Therapieansprechen, Ausmaß der Virussuppression oder Interleukin-28B-Genotyp waren zum Zeitpunkt der Planung der Studien noch nicht validiert und damit nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	
IQWiG Dossierbe- wertung: Seite 56, 3.1.1.4		<p>Das RKI gibt die Inzidenz gemeldeter erstdiagnostizierter Hepatitis-C-Erkrankungen mit 6,5/100.000 (n = 5283) für 2010 an.</p> <p>Bei der Kalkulation der Anzahl der mit Boceprevir zu behandelnden Patienten ist zu berücksichtigen, dass nur bei einem Teil der Patienten mit Hepatitis C eine medikamentöse Behandlung indiziert ist und vom Patienten gewünscht wird. Von diesen zu behandelnden Patienten wird wiederum nur bei einem Teil der Patienten eine positive Nutzen-/Risiko-Abwägung zu einer Therapieentscheidung für Boceprevir führen.</p> <p>Andererseits gibt es neben den neu diagnostizierten Patienten erfolglos vorbehandelte Patienten, die als potenzielle Kandidaten für eine Boceprevir beinhal-</p>	<p>Aufgrund der großen Zahl unbekannter Infektionen bzw. Veränderungen in der Aufdeckungsrate sowie hoher Unsicherheit in der Zahl der Therapieerfahrenen ist eine Unterschätzung in den Angaben zu den Patientenzahlen nicht auszuschließen.</p> <p>Das IQWiG stellte Mängel in der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier zu Boceprevir bezüglich der Patientenzahlen fest, die insbesondere durch Festlegungen des pharmazeutischen Unter-</p>

		<p>tende erneute Therapie in Frage kommen. Die Größe dieser Gruppe und der Anteil derjenigen, bei denen eine Boceprevir beinhaltende Kombinationstherapie tatsächlich indiziert ist und gewünscht wird, kann nicht genau benannt werden.</p> <p>Die vom pU veranschlagten Patientenzahlen erscheinen realistisch. Eine Extrapolation allein aufgrund der Inzidenz ist, wie oben ausgeführt, inhaltlich inadäquat.</p>	<p>nehmers entstanden, die auf „internen Annahmen“ beruhen, die nicht transparent nachvollziehbar dargestellt wurden.</p> <p>Bezüglich der vorliegenden Angaben im Dossier zu Boceprevir zu der Anzahl von Patienten, die für die Behandlung in Frage kommen, besteht daher eine Unsicherheit in der Datenlage.</p> <p>Vor diesem Hintergrund bewertet der G-BA im vorliegenden Beschluss die Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Dossierbewertung des IQWiG zu Telaprevir (Dossierbewertung Auftrag A11-25; Stand 12.01.2012).</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Anhang: Literaturverzeichnis

1. Satapathy SK, Sclair S, Fiel MI, Del Rio Martin J, Schiano T. Clinical characterization of patients developing histologically-proven fibrosing cholestatic hepatitis C post-liver transplantation. *Hepatology*. 2011 Apr;41(4):328-39
2. Pillai AA, Lee VS, Wang E, Rinella ME, Levitsky J. Factors associated with sustained virological response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Transplant Proc*. 2010 Nov;42(9):3647-51.

3. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TE, Dillon JF, Forrest E, Fraser A, Gillespie R, Goldberg DJ, Kennedy N, McDonald S, McLeod A, Mills PR, Morris J, Hayes P; Hepatitis C Clinical Database Monitoring Committee. *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1547-58.
4. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20;147(10):677-84.
5. Floreani A, Baldo V, Rizzotto ER, Carderi I, Baldovin T, Minola E. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for naive patients with HCV-related cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Jul;42(6):734-7.
6. Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jul 28. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06871
7. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Morishima C, Lindsay KL, Lok AS; HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):833-44.
8. Scottish Medicines Consortium. Advice Boceprevir (Victrelis®) naive patients: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/723_11_boceprevir_Victrelis/boceprevir_Victrelis_Naive . Published 2011.
9. Scottish Medicines Consortium. Advice Boceprevir (Victrelis®) experienced patients: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/722_11_boceprevir_Victrelis/boceprevir_Victrelis_Experienced. Published 2011.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. Technology appraisal guidance 106 (extension of TA guidance 75): <http://www.nice.org.uk/TA106>. London, Review date: November 2007.

5.3 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	20.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir (Victrelis®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellung- nehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Abschnitt 1.1 Verlauf des Projektes</p> <p>Im Rahmen der Boceprevir-Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater und zwei Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p> <p>Bei der medizinisch-fachlichen Beratung wird Herr Henning Schulze-Bergkamen vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung internen Sachverstand 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>

	<p>als Experte angegeben (S. ii). Diese Expertise wird laut IQWiG u. a. auch zur Einholung von Informationen zur realen Versorgung eingesetzt. Im Allgemeinen werden Patienten mit HCV in gastroenterologischen bzw. hepatologischen Abteilungen im Rahmen der stationären Versorgung behandelt bzw. in internistischen Facharztpraxen mit gastroenterologischem oder hepatologischem Schwerpunkt. Die angegebene Institution des genannten Experten weist eher auf eine onkologische Expertise hin, die sicherlich für die Behandlung von HCC (hepatozellulären Karzinomen) relevant sein kann, aber weniger relevant für die Behandlung einer cHCV (chronischen Hepatitis) erscheint.</p>	
vfa	<p>Abschnitt 2.2 Fragestellung in Kombination mit Abschnitt 2.7.2.4.3</p> <p>Das IQWiG teilt die Indikation für die Fragestellung der Nutzenbewertung in 4 Anwendungsgebiete auf (Tab. 1) und bezieht sich dabei auf den Zulassungstext gemäß Fachinformation zum Behandlungsschema. Die Angaben in der beigelegten Fachinformation (Abschnitt 4.1) lauten wie folgt: <i>Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.</i> Somit handelt es sich um ein Anwendungsgebiet, nämlich Patienten mit cHCV. Die Populationen therapienaive und therapieerfahrene Patienten bilden genau dieses Anwendungsgebiet ab. Das IQWiG führt aber weitere Anwendungsgebiete ein (Tabelle 1: unter Nr. 3 Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Zirrhose und unter Nr. 4 Chronische HCV-Infektion Genotyp 1, Patienten mit Nullresponse zur</p>	Zur Bewertung der Einteilung der Patientengruppen siehe Stellungnahme zu MSD

	<p>vorgeschalteten Interferon-basierten Therapie), die im weiteren Verlauf des Berichts isoliert betrachtet werden und zu welchen das IQWiG moniert, dass keine ausreichende Daten vorgelegt wurden. Es fordert separate Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose beispielsweise, obwohl in den beschriebenen Studien (SPRINT-2 und RESPOND-2) auch Patienten eingeschlossen wurden, die bei Studienbeginn eine Zirrhose aufwiesen. Wie bereits erwähnt geht aus den Fachinformationen zu Boceprevir eindeutig hervor, dass das Anwendungsgebiet Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 HCV einbezieht. Patienten mit Zirrhose stellen somit kein spezifisches Anwendungsgebiet dar, für das separate Ergebnisse laut Studienprotokoll der beschriebenen Studien geliefert werden müssten. Vielmehr können Effekte für solche Patienten über Interaktionstests untersucht werden und keine Post-hoc Subgruppenanalysen durchgeführt werden, die nicht in den Studienprotokollen vorgesehen waren. Somit erweist sich die Aufteilung des IQWiG für die betrachteten Anwendungsgebiete als nicht nachvollziehbar und darüber hinaus im Rahmen der Ergebnisdarstellung als unverwertbar, da die Aussage getroffen wird, dass keine Daten für Patienten mit einer Zirrhose bzw. einer Nullresponse vorliegen würden und hierdurch für zwei vom IQWiG kreierte Anwendungsgebiete ein Zusatznutzen als nicht belegt im Bericht beschrieben wird. Eine Orientierung an den Text zu dem Anwendungsgebiet der Fachinformation und die Durchführung von Interaktionstests würde eine sinnvollere Betrachtung des Krankheitsbildes der cHCV für Patienten mit Genotyp-1 Hepatitis C Viren ergeben.</p>	
vfa	<p>Abschnitt 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen in Kombination mit 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>In seiner Bewertung von Boceprevir in der Kombination mit</p>	

	<p>PegInterferon+Ribavirin mit der Kombination PegInterferon+Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie gibt das IQWiG für die in seiner Vorgehensweise definiert Anwendungsgebiete als Ergebnis an, dass aufgrund der Ergebnisse aus den zwei für relevant befundenen Studien (SPRINT-2 & RESPOND-2) in der Indikation therapienaiv (ohne Zirrhose) für die Morbidität gemessen am Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als Surrogat für den Endpunkt HCC sich ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Boceprevir ergibt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar sei. Analoges gelte für das Anwendungsgebiet therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose). Für therapie-naive Patienten (ohne Zirrhose) konstatiert das IQWiG auch einen Hinweis für gestiegene – fast ausschließlich nicht schwerwiegende – Anämien, erachtet aber diesen Hinweis als unangemessen, den Hinweis auf den Zusatznutzen zum HCC für dieses Anwendungsgebiet infrage zu stellen.</p> <p>Dieser Ergebnisdarstellung kann sich der stellungnehmende Verband aus mehreren Gründen, die im Folgenden geschildert werden, nicht anschließen:</p> <p>2.2 Fragestellung</p> <p>Wie bereits weiter oben ausgeführt, ergeben sich aus der Fachinformation die Anwendungsgebiete therapienaiv und therapieerfahren. Potenzielle Effektmodifikatoren und deren Ergebniseinfluss wie beispielsweise Zirrhose können über Interaktionstests untersucht werden, ohne ein eigenständiges Anwendungsgebiet darzustellen.</p> <p>2.4.1 Ergebnisse zu den Indikationen therapienaive Patienten</p>	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose

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

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

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

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

Wie in jeder Infektionskrankheit (bakteriell, viral oder parasitär bedingt) stellt die Eliminierung oder Eradikation des Erregers (hier HCV-Virus Genotyp 1) nach dem pathophysiologischen und infektionsbiologischen Krankheitsmodell eine Prämisse für die Heilung der Infektionskrankheit, wie jedem einschlägigen Lehrbuch der Virologie oder Mikrobiologie zu entnehmen ist. Das Vorgehen des IQWiG entzieht sich dieser Logik. Vielmehr beharrt das IQWiG (2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten) auf die Eigenschaft von SVR als Surrogatendpunkt, zu welchem sogar keine Evidenz vorliegt, die diese Eigenschaft nach den IQWiG Kriterien ausreichend valide belegt. Spezifisch für die HCV (ähnliches gilt wie oben beschrieben für alle Infektionskrankheiten) beschreibt Pawlotzky 2006 in der angesehenen Zeitschrift *Hepatology* unter dem treffenden Titel *Therapy of Hepatitis C: From Empiricism to*

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

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

	<p>Therapie der HCV sieht in SVR auch einen validen Endpunkt zur Heilung der HCV.</p> <p>In diesem Zusammenhang klingt es auch befremdlich, dass das IQWiG SVR als harten Endpunkt für die Heilung der HCV mit erheblicher Patientenrelevanz genau diese Patientenrelevanz abspricht und ihm ausschließlich einen Surrogatendpunktcharakter für HCC zuweist, wenn die Patientenrelevanz sogar spezifisch in Deutschland sowohl von betroffenen HCV Patienten als auch von Experten in einer vom IQWiG – wenn auch nur als Pilotstudie – in Auftrag gegebenen Conjoint Analyse (siehe zwei veröffentlichte Abstracts von Mühlbacher et al. 2011 und Dintsios et al. 2011 im Anhang) für den Endpunkt SVR, der mit einem enorm hohen Stellenwert beurteilt wurde, als erwiesen erscheint.</p> <p>Nach Ansicht des Verbandes ist somit der Zusatznutzen durchaus quantifizierbar, weil SVR einen harten Endpunkt für die Heilung der Patienten mit HCV darstellt und gemäß §5 (7) Nr.1 AM-NutzenV liegt hier ein erheblicher Zusatznutzen vor, da es sich hier insbesondere um eine Heilung der Erkrankung handelt.</p>	
	<p>Abschnitt 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Bei seinem Vorgehen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verweist das IQWiG auf den Anhang A der Nutzenbewertung eines anderen Arzneimittels (A11-02). Da die Nutzenbewertung nach §35a SGB V eigenständige, in sich abgeschlossene Berichte zur anschließenden Beschlussfassung durch den G-BA erfordert und methodische Aspekte insofern diese nicht in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (aktuelle Version 4.0) diskutiert bzw. vorgestellt werden, nicht in mehreren Berichten ver-</p>	<p>Die Methodik zur Operationalisierung des Zusatznutzens wird Gegenstand weiterer Diskussionen sein. Allgemeine Aspekte zum Anhang A der Nutzenbewertung sind daher nicht Teil dieses Stellungnahmeverfahrens zu Boceprevir. Gegenstand des vorliegenden Verfahrens ist die konkrete Bewertung des Zusatznutzens von Boceprevir. Der G-BA trifft seine Entscheidung in diesem Verfahren nicht auf Basis der vorgeschlagenen Methodik des</p>

	<p>streut dargelegt und referenziert werden sollten, halten wir es für angemessen, wenn entsprechende Inhalte jeweils in den Berichten, in denen auf sie rekurriert wird, auch enthalten sind.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die in der AM-NutzenV genannte eigenständige Entität der Krankheitsheilung nicht explizit und ordnet diese den Endpunkten Mortalität und Morbidität zu. Dies kann in Zusammenhang mit dem Vorgehen des IQWiG bei Verwendung nicht validierter Surrogatparameter – in der klinischen Forschung allerdings als Erfolgsparameter für die Heilung im Rahmen von Responderanalysen beispielsweise eingesetzt – zu gravierenden Folgen führen. Für Infektionskrankheiten wie die HCV heißt dies, dass deren Heilung nicht mehr abgebildet werden kann. So ist dem IQWiG Vorschlag nach im Fall einer HCV, die bei adäquater Therapie teilweise ausheilt – gemessen jeweils an der Viruslast – und mit einer Überlebensdauer der betroffenen Patienten, die über die Studiendauer hinausreicht, kein quantifizierbarer Zusatznutzen herzuleiten. Obwohl die Patienten gemessen am Endpunkt SVR ausheilen wird dies bei der Vorgehensweise des IQWiG unbegründet ignoriert. Somit birgt die vom IQWiG vorgeschlagene Operationalisierung der Entität Heilung eine gravierende methodische Gefahr, vorhandenen patientenrelevanten Nutzen nicht mehr abbilden zu können. Die Entität Heilung sollte auch aus methodischen und nicht nur aus rechtlichen Gründen in der Herleitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen beibehalten werden.</p> <p>Dass die Kriterien der „Heilung“ bzw. der „spürbaren Linderung der Erkrankung“ vom IQWiG nicht als eigenständige Kriterien („nicht explizit“) in seinem methodischen Vorschlag behandelt wurden, begegnet darüber hinaus auch rechtlichen Bedenken. Die eigenständige Bedeutung dieser Kriterien ergibt sich bereits aus dem</p>	<p>IQWiG.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------

	<p>Wortlaut des § 5 Abs. 7 AM-NutzenV, nach dem ein „erheblicher“ bzw. ein „beträchtlicher“ Zusatznutzen insbesondere dann vorliegt, wenn die vorgenannten Kriterien erreicht werden.</p> <p>Zur Quantifizierung des Zusatznutzens anhand seines Ausmaßes und seiner Wahrscheinlichkeit laut IQWiG-Vorschlag verweisen wir auf die bereits im Rahmen vergangener Stellungnahmen geleisteten Kommentare und warten Bezug nehmend auf die mündlichen Ausführungen des unparteiischen Vorsitzenden des G-BA im Rahmen der öffentlichen Sitzung des Plenums des G-BA am 15.12.2011 auf die Anfang 2012 geplante Expertenveranstaltung zu diesem Vorschlag.</p> <p>Abschließend soll auf einen weiteren Aspekt, der bei einer meldepflichtigen Infektionskrankheit mit nicht zu unterschätzender Ansteckungsgefahr zu berücksichtigen ist, hingewiesen werden. Durch die Senkung der SVR wird auch die Konzentration des Hepatitis C Virus bei den Trägern gesenkt und somit aus Public Health Perspektive das entsprechende Ansteckungsrisiko für weitere Personen reduziert. Dieser Aspekt ist auch für die GKV von hoher Bedeutung, da hierdurch Neuinfektionen mit all ihren versorgungsrelevanten Konsequenzen (therapeutische Interventionen und Kosten) vermieden werden. Der Zusatznutzen fällt somit in der Realität noch viel größer aus, als er in explizit patientenrelevanten Endpunkten abgebildet werden kann.</p>	
	<p>3 Kosten der Therapie</p> <p>Das IQWiG geht von einer gewissen Unterschätzung der Kosten aus. Unabhängig von den betrachteten Modellen und Kostenaufstellungen wird allerdings verkannt, dass HCV Patienten vom Genotyp-1, die bereits vorbehandelt wurden, oft nicht nur einmal son-</p>	<p>Für Boceprevir wurde eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – nicht eine Kosten-Nutzen-Bewertung § 35b SGB V – durchgeführt. Bei der Gegenüberstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden</p>

	<p>dern mehrmals (literaturbelegt bis zu 4 Mal) Therapien erhalten haben (Reiser et al. 2007). Da durch die Trippelkombination mit Boceprevir und PegInterferon+Ribavirin eine erhöhte Heilungsrate gemessen am Endpunkt SVR erzielt wird, sinkt nun entsprechend der Anteil von HCV Patienten mit mehrmaligen Therapieversuchen. Somit entstehen weitere cost offsets, die nicht alleine über den Jahrestherapiekostenvergleich zwischen der Trippel- und Doppelkombination dargestellt werden können und zu hohen Einsparungen für die GKV in der Zukunft führen werden.</p>	<p>gemäß Kapitel 5 § 9 Abs. 7 der VerfO des G-BA nur die direkten (Arzneimittel)Kosten und zusätzliche Kosten, die durch Maßnahmen entstehen, deren zwingende Notwendigkeit der Durchführung sich direkt aus der Fachinformation ableiten lässt, berücksichtigt. Ökonomische Modellierungen sind für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht relevant.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
61, 21	vfa	Anmerkung: Einheit fehlt Vorgeschlagene Änderung: Einheit (Währung oder Punktezahl nach EBM) einsetzen	

Literaturliste

1. Dintsios CM, Mühlbacher A, Bridges JF, Bethge S, Schwalm A, Nübling M. Priorisierung und Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten am Beispiel der chronischen Hepatitis C Therapie. gms 2011 [Abgerufen: 20.12.2011]. URL: <http://www.egms.de/static/en/meetings/ebm2011/11ebm28.shtml>.

2. John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, et al. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(10):2439-48.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
4. Mühlbacher A, Bridges JF, Bethge S, Dintsios CM, Schwalm A, Nübling M. Prioritization and Weighting of Patient-Relevant Endpoints (PRES) as Part of the IQWiGs Efficiency Frontier Method in Germany. *Value in Health*. 2011;14(3):A73-A4.
5. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S207-20.
6. Reiser M, Haverkamp A, Dintsios M, Molleken C, Krauth C, Pieper W, et al. Versorgungsqualität und Gesundheitskosten bei berufsgenossenschaftlich anerkannter Hepatitis C. Untersuchung in der Modellregion West zwischen 1993 und 2004. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132(34-35):1743-7.
7. Rote-Liste 2011. Fachinformation Victrelis® [Abgerufen: 20.12.2011].
8. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2010;48(2):289-351.
9. Robert Koch Institut (Hrsg.): Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Hepatitis C; 2003. [Abgerufen 20.12.2011]. URL: http://www.rki.de/cln_109/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/hepatitis_c.pdf.
10. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(9):558-67.
11. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Annals of internal medicine*. 2007;147(10):677-84.

5.4 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	<< 22.12.2012 >>
Stellungnahme zu	Boceprevir / Verfahren A11-17
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nicht-Berücksichtigung der Senkung der Viruslast als Endpunkt</u></p> <p>Das IQWiG hat – wie im Kapitel 2.7 des vorliegenden Berichts dargestellt - einen vom pharmazeutischen Unternehmer unter dem Einschlusskriterium E4 gewählten und in Abschnitt 4.2.2 des Dossiers konkretisierten Endpunkt, das dauerhafte virologische Ansprechen (sustained virological response – SVR), nicht akzeptiert, da sich nach seiner Interpretation die Patientenrelevanz gemäß AM-NutzenV nicht unmittelbar ergebe.</p> <p>Entgegen der Auffassung der pharmazeutischen Unternehmers sei die SVR nicht als patientenrelevant anzusehen, insbesondere da die Kriterien für Patientenrelevanz gemäß der IQWiG-Methoden nicht erfüllt seien.</p> <p>Das IQWiG will SVR daher lediglich als Surrogatendpunkt betrachten. Zur Begründung finden sich weitere Ausführungen im Kapitel 2.7.2.9.4 des vorliegenden Berichts.</p> <p>Aus Sicht des BPI ist die Entscheidung, SVR nicht als Endpunkt, sondern lediglich als Surrogatparameter zu betrachten, medizinisch nicht nachvollziehbar. Diese Bewertung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen stehen zudem im Widerspruch zur Rechtsgrundlage und hier insbe-</p>	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>

	<p>sondere zu § 5 Abs. 7 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV).</p> <p>Nach medizinischer Wissenschaft und Praxis bedeutet eine dauerhafte Viruselimination „Heilung der chronischen Hepatitis C“.</p> <p>Das IQWiG behauptet, die SVR sei (formal) nicht validiert, aber ausreichend valide, um überhaupt Aussagen zum Zusatznutzen zu machen. Dennoch seien keine quantitativen Aussagen möglich und der Zusatznutzen nicht quantifizierbar. Dem ist zu widersprechen.</p> <p>Nach breitem internationalen wie nationalen Konsens der medizinischen Wissenschaft und Praxis gilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Hepatitis C ist die Eliminierung des Virus prinzipiell möglich, da der Replikationszyklus des Hepatitis-C-Virus ausschließlich im Cytoplasma stattfindet. Es findet weder eine Integration in das Wirtsgenom statt, noch besteht eine episodale Persistenz in infizierten Zellen. 2. Eine Hepatitis-C-Erkrankung gilt nach allgemeiner Ansicht der medizinischen Fachkreise als geheilt, wenn 24 Wochen nach Therapieende immer noch Virusfreiheit (SVR) nachgewiesen werden kann. Medizinische Fachgesellschaften und die von diesen entwickelten Leitlinien sprechen sich für die Verwendung der SVR in klinischen Studien und in der Praxis aus, um den Erfolg der Therapie, nämlich die Heilung der Infektion zu messen. 3. Auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA und US-amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) sprechen in die- 	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>sem Zusammenhang von Heilung: Das Verständnis, dass SVR Heilung ist, ist anerkannt: Die Zulassungsbehörden EMA und FDA empfehlen die SVR als den zu untersuchenden Endpunkt bei der Testung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion.</p> <p>Bezgl. der Begründung und der Auszüge auf dem öffentlichen Bewertungsbericht, der die Bedeutung der SVR belegt, wird auf die Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers verwiesen.</p> <p>Da der öffentliche Bewertungsbericht (EPAR) Bestandteil der Zulassung ist, ist es aufgrund der Bindungswirkung der Zulassung nicht möglich, dass das IQWiG von der Bewertung der EMA, die SVR als den maßgeblichen Test für eine Heilung der Hepatitis C anerkennt, abweicht. Wenn das IQWiG dies dennoch tut, ist dieser Fehler durch den G-BA im weiteren Verfahren zu heilen.</p>	
	<p><u>Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht akzeptabel</u></p> <p>Das IQWiG führt selbst an verschiedener Stelle aus, dass SVR zwar ein valides, aber nicht ausreichend validiertes Surrogat im Hinblick auf den eigentlich aus Sicht des IQWiG zu betrachtenden Endpunkt HCC sei. Das IQWiG zieht daraus die Konsequenz, dass unklar bleibt, ob der bestehende Zusatznutzen als gering, beträchtlich oder erheblich zu bemessen ist. Es senkt das Ausmaß des Zusatznutzens auf „nicht quantifizierbar“ ab (siehe hierzu beispielhaft Ausführungen zu den Konsequenzen für die Nutzenbewertung in Kapitel 2.7.2.9.4 auf Seite 54)</p>	<p>Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapienaiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich.</p> <p>Das dauerhafte virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenre-</p>

	<p>Neben der Tatsache, dass die Einschätzung zum Wert der SVR im Hinblick auf die vorgenannten Argumente nicht nachvollziehbar ist, ist auch die erfolgte Absenkung des Ausmaßes des Zusatznutzens als Konsequenz für eine etwaige festgestellte Unsicherheit nicht nachvollziehbar.</p> <p>Aus Sicht des Verbandes ist das Vorgehen des IQWiG in dieser Frage grundsätzlich nicht sachgerecht. Dieses Vorgehen würde auch für zukünftige Bewertungsverfahren bedeuten, dass ein aus Sicht des IQWiG formal nicht validierter (aber valider) Surrogatparameter direkt zu einer erheblichen Abwertung des Arzneimittels auf Kategorie „nicht quantifizierbar“ führt.</p> <p>Dies wirft die Frage auf, welche Ansprüche seitens des IQWiG an die Validität von Surrogaten gelegt werden. Diese erscheinen unter Berücksichtigung des Methodenpapiers des IQWiG so hoch, dass sie bezgl. ihrer Aussagekraft im Grunde Endpunkten gleichzusetzen sein müssen, damit sie vom IQWiG im Verfahren vollständig akzeptiert werden.</p> <p>In der ärztlichen Praxis werden Patienten vielfach anhand von Surrogatparametern behandelt, so dass sich schon vor dem Hintergrund der therapeutischen Realität die Frage stellt, inwiefern die überhöhten Anforderungen des IQWiG im Hinblick auf die Validität von Surrogaten weiterhelfen kann.</p> <p>Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang auch, dass das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung im unmittelbaren Kontext zum Zulassungsverfahren angesiedelt ist. Würde man, wie es das IQWiG faktisch tut, für die Bejahung eines</p>	<p>levant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppen der Patienten mit Zirrhose und der Patienten mit Koinfektionen enthalten sind. In der Patientengruppe der Therapieerfahrenen ist zudem die Gruppe der Null-Responder mit erfasst. Für diese Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.</p> <p>Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR zu Victrelis® (CHMP assessment report (S. 115); 26. Mai 2011) fest, dass die Patienten-</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>beträchtlichen, erheblichen oder geringen Zusatznutzens nur Endpunkte oder diesen in ihrer Aussagekraft nach der IQWiG-Methodik gleichkommende Surrogate akzeptieren, so würden im Falle chronischer Erkrankungen, bei denen diese Endpunkte erst nach Jahren bzw. Jahrzehnten festzustellen sind, unverhältnismäßig lange Studiendauern resultieren.</p> <p>Die aus Sicht des Verbandes unverhältnismäßigen Anforderungen des IQWiG an die Validität von Surrogaten machen deren Verwendung im Frühbewertungsverfahren faktisch unmöglich. Selbst wenn die Anforderungen an die Validität von Surrogatparametern unverändert blieben, kann die Konsequenz - wie im konkreten Fall - nicht sein, dass aufgrund eines aus Sicht des IQWiG formal nicht ausreichend validierten Surrogats eine so erhebliche Abwertung im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens vorgenommen wird. Denn wäre der Surrogat im Hinblick auf HCC nicht nur ausreichend valide, sondern auch formal validiert, wäre von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da Boceprevir im Hinblick auf die Morbidität zu einer Heilung der Erkrankung führt.</p> <p>Diese Qualität des Arzneimittels ändert sich auch nicht dadurch, dass der im Grundsatz auch vom IQWiG akzeptierte Surrogatparameter nicht formal validiert ist. Ungeachtet dessen, dass der Verband ebenso wie die FDA, die EMA und der pharmazeutische Unternehmer davon ausgeht, dass SVR ein geeigneter Endpunkt zum Beleg eines erheblichen Zusatznutzens bedingt durch die durch ihn belegte Heilung der Hepatitis C darstellt, hätte das IQWiG nach Auffassung</p>	<p>gruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis® darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Patientengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.</p> <p>Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Boceprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapienaive Patienten liegt ein signifikant häufigeres Auftreten von Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir vor. In den Zulassungsstudien mit Boceprevir wurden signifikant häufiger Erythropoese stimulierende Wirkstoffe (ESA) eingesetzt. ESA sind für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Inwieweit Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir ohne die Gabe von ESA häufiger oder schwerwiegender auftreten, oder durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis beherrschbar sind, kann aus den vorliegenden Studienda-</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>des BPI dem aus Sicht des IQWiG vorliegenden Surrogatendpunkt bzw. der nach dessen Ansicht bestehenden Unsicherheit bezüglich eines gesicherten Zusammenhangs zwischen SVR und HCC besser dadurch Rechnung getragen, eine Abstufung im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) vorzunehmen, statt das Ausmaß des Zusatznutzens auf die Kategorie „nicht quantifizierbar“ festzulegen.</p> <p>Das IQWiG gibt in der Zusammenfassung des Kapitels 2.7.2.9.4 auf Seite 54 seines Berichts selbst an, dass aus seiner Sicht eine erhöhte Unsicherheit in der Einschätzung besteht.</p> <p>Wenn jegliche Unsicherheit zukünftig eine Abstufung eines grundsätzlich nicht in Frage stehenden Zusatznutzens auf die Kategorie „nicht quantifizierbar“ zur Folge haben soll, wie es die vorliegende Bewertung des IQWiG befürchten lässt, so stellt sich aus Sicht des Verbandes die Frage, welche Hilfestellung eine solche Bewertung für den G-BA bietet, der auf einer solchen Grundlage neben dem Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V auch Regelungen für die Arzneimittel-Richtlinie treffen soll. Darüber hinaus soll der Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V gleichzeitig auch eine Grundlage für die Erstattungsbetragsverhandlungen und die Vereinbarung von Praxisbesonderheiten bieten (vgl. § 7 Abs. 4 Satz 5 AM-NutzenV). Anhaltspunkte für die am Ende des Prozesses stehenden Erstattungsbetragsverhandlungen lassen sich aus dieser radikalen und wenig abgewogenen Bewertung jedenfalls kaum ableiten.</p> <p>Es ist nicht zu bestreiten, dass Surrogatparameter nicht un-</p>	<p>ten nicht abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau dieser Sachverhalte kommt der G-BA zu der Bewertung, dass sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion ein Zusatznutzen von Boceprevir vorliegt, das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>eingeschränkt und vorbehaltlos harten Endpunkten gleichgestellt werden können. Jedoch sollte die Frühbewertung zu handhabbaren und angemessenen, auch für die medizinische Praxis verwendbaren Ergebnissen führen. Vor diesem Hintergrund ist ein differenzierter Umgang mit Surrogatparametern erforderlich. Hierbei ist auch in Betracht zu ziehen, dass der G-BA den Beschluss nach § 35 a Abs. 3 SGB V z.B. zeitlich befristen kann.</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

5.5 Roche Pharma AG

Datum	22.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir / Victrelis®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gliederung	<p>1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kausalität des Zusammenhangs zwischen SVR und patientenrelevanten Endpunkten • Durchführung von Validierungsstudien für den Endpunkt SVR • Anzahl der Teilnehmer bei GBA-Anhörungen zur frühen Nutzenbewertung <p>2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vom IQWiG berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte zur Prüfung der SVR-Validität • Zusammenhang zwischen SVR und Gesamtmortalität • Zusammenhang zwischen SVR und leberbezogener Mortalität • Zusammenhang zwischen SVR und leberbezogener Morbidität • SVR und Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens 	

<p>Ulrich Alshuth</p>	<p>Kausalität des Zusammenhangs zwischen SVR und patientenrelevanten Endpunkten</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Eine Voraussetzung für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen einem Surrogat-Parameter und einem patientenrelevanten Endpunkt ist das Vorliegen einer pathophysiologischen Kausalkette.</p> <p>Übersichtsartig lässt sich diese wie folgt zusammenfassen: Nach einer Infektion mit dem HC-Virus versucht das Immunsystem, das HC-Virus zu bekämpfen, was ihm aber bei chronischer HCV-Infektion bedingt durch die hohe Variabilität des HC-Virus nicht gelingt. Die Folge dieser permanenten Aktivität des Immunsystems sind Zell- und Organschäden. Die Merkmale eines Patienten haben grundsätzlich keinen Einfluss auf das Vorhandensein dieser Vorgänge, sondern nur auf die Ausprägung der Merkmale im Laufe der Zeit. Die dauerhafte Elimination des Virus (=SVR) führt dazu, dass das Immunsystem nicht weiter vergeblich das HC-Virus bekämpft und der damit bedingte Fortgang von immunologisch bedingten Zell- und Organschäden gestoppt wird.</p> <p>Die pathobiologische Kausalkette bei Hepatitis C wird nachfolgend im Detail beschrieben (siehe folgende Lehrbücher: Häussinger et Niederau, 2001; Dancygier 2003; Manns et Wedemeyer, 2006). Diese Beschreibung verdeutlicht die Stellung der SVR und der patientenrelevanten Endpunkte in der Kausalkette.</p>	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>
-----------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

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

Eine akute Hepatitis C ist eine vor weniger als sechs Monaten erworbene Infektion mit dem HC-Virus. In ca. 50-85% der Fälle geht eine akute Hepatitis C in eine chronische Verlaufsform (> 6 Monate) über. Eine akute HCV-Infektion kann mit sensitiven molekularbiologischen Nachweisverfahren (z. B. qualitative PCR, real-time PCR oder TMA) bereits innerhalb von 1-2 Wochen nach der Exposition festgestellt werden, während Anti-HCV-Antikörper typischerweise erst 7-8 Wochen nach der Infektion nachweisbar sind (serodiagnostisches Fenster). Der Nachweis von HCV-RNA ist somit die Methode der Wahl zur Diagnostik einer akuten sowie auch einer chronischen HCV-Infektion. Dabei ist zu beachten, dass im Verlauf der akuten Hepatitis C die HCV-Viruskonzentration stark schwanken kann, so dass intermittierend die HCV-RNA nicht nachweisbar sein kann. Auch bei der chronischen Hepatitis C sind Schwankungen möglich, jedoch in geringerem Umfang. Die durchschnittliche Viruslast im Blut beträgt $10^5 - 10^7$ Mio. IU pro ml. Die virale Halbwertszeit beträgt 3-5 Stunden und eine tägliche Virusproduktion sowie Abbaurate im Bereich von 10^{12} Viruspartikeln. Bei einer angenommenen Rate infizierter Leberzellen von ca 10%

ergibt sich bei einer Gesamtzahl von 2×10^{11} Hepatozyten eine tägliche Virusproduktion von ca. 50 Viruspartikeln pro Tag.

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

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

für den Endpunkt SVR“).

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

Histopathologisch verläuft die chronische Hepatitis C über zunehmende entzündliche Aktivität und zunehmenden Fibrosegrad. Die entzündliche Aktivität zeigt sich zu Beginn in lymphozytären Infiltraten in den Portalfeldern ohne Schädigung der Grenzlamelle zum Parenchym. Im weiteren Verlauf werden die lymphozytären Infiltrate stärker, die Portalfelder werden verbreitert. Mottenfrassnekrosen mit Zerstörung der Grenzlamellen folgen bis hin zu Brückennekrosen zwischen Portalfeldern unter Einbeziehung der Zentralvene. Die Fibrose beginnt mit einer Bindegewebsfaservermehrung in den Portalfeldern, gefolgt von Überschreitung der Portalfelder und Bildung kompletter bindegewebiger Septen. Nach Beginn eines trabekulären Umbaus werden Pseudolappchen nachweisbar, die eine kleinknotige mikroazinäre Struktur annehmen. Die komplett ausge-

prägte Zirrhose entwickelt eine pathophysiologische Eigendynamik, die sich auf virusbedingte Leberschädigung aufpfropft. Zusammengefasst beschreibt dies die leberbedingte Morbidität.

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

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

Die dargestellten pathophysiologischen Vorgänge laufen grundsätzlich unabhängig von Alter, Geschlecht, Genotyp (Poynard et al. 1997) oder Komorbiditäten der Patienten ab. Diese Faktoren beeinflussen zwar den Verlauf und die Ausprägung der HCV-Erkrankung, nicht aber die für die Erkrankung ursächlichen pathophysiologischen Mechanismen.

Schlussfolgerung

Da die pathophysiologische Kausalkette unabhängig von den oben beschriebenen Randbedingungen existiert, eignen sich

	<p>alle im weiteren Verlauf genannten Studien potentiell zur Surrogat-Validierung. Speziell auf die „In-Label-Population“ bezogene Studien bedarf es nicht.</p> <p>Im Idealfall wird der Zusammenhang für alle Untergruppen gezeigt, so dass ein eventuell unterschiedliches Niveau deutlich wird. Liegt dies nicht vor, so kann auch in einer Annäherung über die SVR-vs.-Non-SVR-Ergebnisse auf die Subgruppen gefolgert werden.</p>	
<p>Jörg Ruof</p>	<p>Durchführung von Validierungsstudien für den Endpunkt SVR</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Neben den ethischen Aspekten von placebo-kontrollierten Validierungsstudien, die den formalen Anforderungen gemäß IQWiG für eine Validierung genügen, ist vor allem der große zeitliche Abstand zwischen SVR (bzw. Non-SVR) und der Manifestation des messbaren patientenrelevanten Endpunktes ein Hinderungsgrund für die Durchführung von Validierungsstudien. Dies wird nachfolgend an zwei Sachverhalten beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> •<u>Viruslast</u>: Für die Verwendung als Surrogat wird die Viruslast dichotom betrachtet (1. keine messbare Viruslast mehr (SVR) oder 2. noch vorhandene Viruslast (Non-SVR)). Durch Relapse und erneute Therapien kann sich dieser Status über die Zeit u.U. mehrfach ändern. •<u>Therapiewechsel</u>: SVR vs. Non-SVR-Patienten erhalten z.B. nach Relapse über die Zeit andere Therapien mit je unterschiedlichen Behandlungseffekten, deren Einfluss auf den Zu- 	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>

	<p>sammenhang zwischen SVR und patientenrelevanten Endpunkten nicht adäquat beschrieben werden kann.</p> <p><u>Schlussfolgerung</u></p> <p>Auf Grund der verfügbaren Evidenz für die Validität des Surrogatendpunktes SVR, den ethischen Aspekten und den hier beschriebenen methodischen Problemen ist die Durchführung von Validierungsstudien für den Endpunkt SVR aus unserer Sicht schwer realisierbar.</p>	
<p>Jörg Ruof</p>	<p>Anzahl der Teilnehmer bei GBA-Anhörungen zur frühen Nutzenbewertung</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Parteien, deren Produkt nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung ist, die aber Stellungnahme berechtigt sind, dürfen momentan nur mit zwei Vertretern an den GBA-Anhörungen teilnehmen. Diese Beschränkung ermöglicht es aber nicht, die für die Stellungnahme notwendigen fachlichen Bereiche vollständig abzudecken. Zu diesen notwendigen fachlichen Bereichen zählen mindestens die Bereiche Geschäftsführung, Medizin und Biostatistik.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Jede stellungnehmende Partei darf mit drei Vertretern an der Anhörung teilnehmen.</p>	<p>Die Anzahl der Vertreter der Stellungnehmer an der mündlichen Anhörung ist gemäß § 19 Abs. 2 Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellung- nehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53, Abs. 3	Jörg Ruof, Ulrich Alshuth	<p>Anzahl der vom IQWiG berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte zur Prüfung der SVR-Validität</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG fasst in seiner Dossierbewertung unter dem Überbegriff der „Konstrukte aus leberbezogenen Ereignissen“ eine Vielzahl von Ereignissen zusammen, die jedes für sich als patientenrelevant einzustufen ist. Die Übersichtsarbeit von Singal et al. (2010) differenziert zwar die hepatische Dekompensation nicht, aber schon Morgan et al. (2010) definieren hepatische Dekompensation als Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung oder spontan bakterielle Peritonitis. Darüber hinaus können folgende Ereignisse als patientenrelevant betrachtet werden: Ikterus, Ödeme, Gerinnungsstörung und Transplantationen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Im Kontext einer umfassenden Validitätsprüfung des Endpunk-</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

		tes SVR sollten deshalb die Zusammenhänge zwischen SVR und den oben beschriebenen Morbiditäten im Einzelnen geprüft werden.	
S. 53, Abs. 5	Jörg Ruof, Ulrich Alshuth	<p>Zusammenhang zwischen SVR und Gesamtmortalität</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich der Heterogenität der Gesamtmortalität in den Studien wird nicht geteilt. Insbesondere die in der IQWiG-Dossierbewertung dargestellten 21.4% aus Bruno et al. (2007), die die obere Grenze der Heterogenität ergeben, sind bei der Verwendung des SVR-Nenners, der mit den SVR-Todesfällen korrespondiert, nur noch 4.84%.</p> <p>Damit reduziert sich die Variabilität der Gesamtmortalität auf eine Spanne von 0% bis ca. 7% (Obere Grenze: Backus et al., 2011), was eine Konsequenz der unterschiedlichen Beobachtungsdauern bzw. unterschiedlicher medianer Patientenalter sein kann und nicht per se als „unsicher“ (IQWiG-Dossierbewertung) zu bewerten ist.</p> <p>Es ist ohne Belegangabe in der IQWiG-Dossierbewertung nicht nachvollziehbar, woher die Aussage zum Sterblichkeitsrisiko vergleichbarer Populationen ohne HCV-Infektion stammt, bzw. wie dies zu bewerten ist.</p> <p>Daten aus einer dänischen Untersuchung deuten darauf hin, dass sich das Gesamtüberleben bei Patienten ohne Komorbiditäten und ohne Drogenmissbrauch in den verschiedenen Altersgruppen nur wenig zwischen SVR-Patienten und der Population ohne HCV-Infektion unterscheidet (Omland et</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

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

	<p>erwähnten zwei Studien (Bruno et al. 2007 und Backus et al. 2011) in folgenden Studien:</p> <p><u>Braks et al. 2007 (retrospektiv):</u></p> <p>Patienten mit Zirrhose, Ø-Alter 54,1, mittlere F-U Dauer: 7,7 J., $p=0.002$ bei SVR (0%) vs non-SVR (26,3%).</p> <p><u>Fernández-Rodriguez et al. 2010 (retrospektiv):</u></p> <p>Patienten mit Zirrhose (nur Child Pugh Turcotte A, $n= 568$ (SVR-Gruppe = 156 Patienten, Non-SVR-Gruppe = 352 Patienten), Ø-Alter 51, mittlere F-U Dauer 35 Mon.), in dieser Studie gab es 29 Todesfälle, davon 2 in der SVR Gruppe und 27 in der Non-SVR-Gruppe, der Anteil der Todesfälle an den Gruppen beträgt 1% (SVR) bzw. 8% (Non-SVR), das Gesamtüberleben nach 5 Jahren wird mit 98% bei SVR und 86% bei non-SVR ($p= 0.005$) angegeben.</p> <p><u>Innes et al. 2011 (retrospektiv):</u></p> <p>14% der Patienten mit Zirrhose ($n = 1215$), Ø-Alter 41,8 J., mittlere F-U Dauer: 5,3 J., HR = 0.32 (0.17 – 0.94) bei SVR (13 events) vs non-SVR (75 events).</p> <p><u>Maruoka et al 2011 accepted (retrospective):</u></p> <p>721 Patienten aller Fibrosestadi, Ø-Alter 51,1 J., mittlere F-U Dauer: 9,9 J., Mortalitätsrate bei SVR (4,5%) vs non-SVR (20,8%), jährlich Mortalitätsrate bei unbehandelten Patienten / Patienten ohne/mit SVR beträgt 3,19%/J / 1,98%/J / 0,44% /J; signifikante Senkung des Risk Ratio uni- und multivariat auf</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>0.173 (CI 0.075 – 0.402).</p> <p><u>Morgan et al, 2010 (prospektiv):</u></p> <p>Patienten mit Fibrosestatus F3 oder F4 (=Zirrhose), Ø-Alter 48,6 J. (SVR) und 49,6 J. (non-SVR), mittlere F-U Dauer: 86 Mon. (SVR), 79 Mon. (non-SVR), Mortalitätsrate (incl. Lebertransplantation) 2,9% bei SVR vs 20,7%; hazard ratio 0.17 (CI 0.06 – 0.46) (Model 1).</p> <p>Eine ältere retrospektive Studie von Yoshida et al. (2002) zeigte ebenfalls eine Senkung des Risk Ratios der Mortalität auf 0.148 (CI 0.064 – 0.343) im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit Risk Ratio von 1.9 (CI 1.3 – 2.8).</p> <p>Van der Meer et al (AASLD 2011) zeigten einen Unterschied in der 10 Jahres Mortalität von 9,8 % bei SVR (CI 3.0 – 16.6) und 23% bei non-SVR Patienten (CI 17.6 – 28.4), eine hazard ratio 3.2 bei non SVR vs SVR Patienten).</p> <p>Weitere Daten zur Gesamtmortalität mit signifikantem Vorteil für Patienten mit SVR präsentierten Bruno et al., AASLD 2011 (prospektiv) und Calvaruso et al. EASL 2011.</p> <p>Die Reduktion der Sterblichkeit auf 0 – 7% in Abhängigkeit von der Follow-up-Dauer führt bei der dargestellten Datenlage zu einer erheblichen Absenkung der Gesamtmortalität in den Bereich von der Population ohne HCV-Infektion.</p> <p>Die Konsistenz der Daten zeigt sich über alle Studien, d.h. die Datensicherheit resultiert nicht nur aus retrospektiven Beobachtungsstudien, sondern auch prospektiv angelegten Studien zum</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>Vergleich von Patienten mit SVR vs non-SVR.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorliegenden Daten sind unter Berücksichtigung vom Status der Lebererkrankung und des Alters konsistent und zeigen einen klaren Vorteil für eine Absenkung der Gesamtmortalität bei SVR-Patienten.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Evidenz sind Studien zur Validierung dieses Zusammenhangs ethisch nicht mehr vertretbar.</p> <p>Bei der SVR handelt es sich deshalb um einen ausreichend validierten Surrogat-Endpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“.</p>	
S. 54 Abs. 1	Jörg Ruof, Ulrich Alshuth	<p>Zusammenhang zwischen SVR und leberbezogener Mortalität</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Mit den konsistenten Daten zur Gesamtmortalität, die als belastbar angesehen werden können, entfällt das Argument, die leberbezogene Mortalität nicht berücksichtigen zu können.</p> <p>Folgende Studien zeigen eine Senkung von leberbezogener Mortalität bei HCV-infizierten Patienten nach Erreichen einer SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR:</p> <p><u>Braks et al. 2007 (vgl. Anm. zur Gesamtmortalität):</u> bei SVR 0 Events vs. non-SVR 17 Events, keine weiteren sta-</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

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

	<p>leberbezogene Mortalitätsrate (incl. Leber-transplantation) 1,4% bei SVR vs 15,9% (p<0.001); <i>hazard ratio</i> 0.12 (CI 0.03 – 0.48) (Model 5).</p> <p>Singal et al. (2010) beschreibt darüber hinaus in einer Metaanalyse von sieben Studien für den Endpunkt „leberbezogene Mortalität“, dass das Risiko für SVR-Patienten im Vergleich zu Non-SVR-patienten deutlich reduziert ist (RR, 0,23; 95% CI, 0,10-0,52).</p> <p>Im Zusammenhang mit dem Status der Lebererkrankung und dem Durchschnittsalter der jeweils betrachteten Kohorte liegen wiederum konsistente Daten vor. Im Zusammenhang mit der Gesamtmortalität ist erkennbar, dass mit fortschreitender Lebererkrankung die leberbezogene Mortalität einen größeren Anteil an der Gesamt-mortalität einnimmt. Bei Patienten mit SVR ist dagegen zu erkennen, dass das Risiko für einen leber-assoziierten Tod im Vergleich zur Gesamt-mortalität sinkt und somit eine Auswirkung der SVR im Sinne der Leberprotektion vor weiterem Krankheits-fortschreiten und damit zusammenhängenden Tod interpretierbar wird. Der Zusammenhang von Risikoreduktion mittels SVR zu leberbedingter Mortalität ist interpretierbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der Evidenz zu Gesamtmortalität und zu leberbezogener Mortalität sind Studien zur Validierung dieses Zusammenhangs ethisch nicht mehr vertretbar.</p> <p>Die konsistenten Daten zur Gesamtmortalität und die hier be-</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>schriebenen Daten zur leberbezogenen Mortalität belegen, dass es sich bei der SVR um einen ausreichend validierten und interpretierbaren Surrogat-Endpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „leberbezogene Mortalität“ handelt.</p>	
<p>S. 53, Abs. 4</p>	<p>Jörg Ruof, Ulrich Alshuth</p>	<p>Zusammenhang zwischen SVR und leberbezogener Morbidität</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Unter dem Oberbegriff der „leberbezogenen Morbidität“ können folgende Ereignisse zusammengefasst werden, deren Vermeidung jeweils einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aszites, • Enzephalopathie, • Ösophagusvarizenblutung. <p>Nachfolgend wird jeweils der Zusammenhang zwischen SVR und den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten beschrieben:</p> <p>Das leberbezogene Ereignis Aszites wird in Cardoso et al. (2010) im Rahmen einer Follow-up-Studie von Patienten beschrieben, die in klinischen Studien behandelt wurden und median 3,5 Jahre nachbeobachtet wurden. Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt und hatten fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose. 31 Patienten entwickelten eine Aszites, 28 in der non-SVR Gruppe und 3 in der SVR-Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant. Von den 28 Aszites Patienten in der non-SVR Gruppe entwickelten 9 Varizenblutungen, keiner jedoch in der SVR</p>	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>

	<p>Gruppe.</p> <p>Iacobellis et al. (2007) beschreiben die Events ebenfalls einzeln, die zum Sammelbegriff „leberbezogene Komplikationen“ oder „hepatische Dekompensation“ führen. In dieser Studie werden über einen medianen Follow-up von 30 Monaten Kontrollpatienten (ohne jede Therapie) mit Patienten ohne SVR und mit SVR verglichen. Die <i>odds ratios</i> im Vergleich der SVR-Gruppe zur Kontrollgruppe waren signifikant verschieden bei Aszites, Enzephalopathie und Ösophagusvarizenblutung.</p> <p>Iacobellis et al. (2011) berichtet über diese im vorherigen Absatz beschriebenen Patienten sowie Patienten, die mit einem intensiveren Studienprotokoll behandelt wurden (Iacobellis et al. 2009), in einem 5-Jahres-Follow-up. Der Vergleich zwischen Patienten ohne SVR und mit SVR zeigt signifikante Vorteile bei Aszites, Enzephalopathie, Blutungen und zusätzlich Infektionen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Evidenz zu leberbezogener Morbidität sind Studien zur Validierung dieses Zusammenhangs ethisch nicht mehr vertretbar.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten kann geschlossen werden, dass der Zusammenhang zwischen SVR und den folgenden patientenrelevanten Endpunkten als ausreichend valide anzusehen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Aszites, • Vermeidung von Enzephalopathie und 	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung von Ösophagusvarizenblutung. 	
S. 54, Abs. 4		<p>SVR und Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die hier dargestellten Studien und die Schlussfolgerungen des IQWiG bezüglich HCC zeigen, dass der Zusammenhang zwischen der SVR und den patientenrelevanten Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Gesamtüberlebens, • Verringerung der leberbezogene Mortalität, • Vermeidung von HCC, • Vermeidung von Aszites, • Vermeidung von Enzephalopathie und • Vermeidung von Ösophagusvarizenblutungen <p>als ausreichend validiert angesehen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Evidenz zur SVR und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Durchführung formaler Validierungsstudien ethisch nicht mehr vertretbar ist, wird die SVR als validierter Surrogat-Endpunkt anerkannt, der eine Quantifizierung des Zusatznutzens erlaubt.</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

Literaturverzeichnis

Backus et al.: **A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C.** In: Clin Gastroenterol Hepatol. 2011, 9(6):509-516.e1

Braks et al.: **Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin.** In: World J Gastroenterol. 2007, 13(42):5648-5653

Bruno et al.: **Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study.** In: Hepatology. 2007, 45(3):579-587

Bruno et al.: **Sustained virologic response to interferon is associated with improved survival in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma.** In: AASLD 2011, abstr. no. 417

Calvaruso et al.: **Liver related events and survival in patients with compensated hcv cirrhosis: the role of sustained virological response to peg-ifu based therapy and portal hypertension.** In: EASL 2011, abstr. no. 150

Cardoso et al.: **Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis.** In: J Hepatol. 2010, 52(5):652-657

Das et al.: **Course of disease and survival after onset of decompensation in hepatitis B virus-related cirrhosis.** In: Liver Int. 2010, 30(7):1033-1042

Fernández-Rodríguez et al.: **Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response.** In: Am J Gastroenterol. 2010, 105(10):2164-2172

González-González et al.: **Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis. Clinical features, outcomes and predictors of in-hospital mortality. A prospective study.** In: Ann Hepatol. 2011, 10(3):287-295

Iacobellis et al.: **Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study.** In: J Hepatol. 2007, 46(2):206-212

Iacobellis et al.: **Sustained virological responses following standard anti-viral therapy in decompensated HCV-infected cirrhotic patients.** In: Aliment Pharmacol Ther. 2009, 30(2):146-153

Iacobellis et al.: **Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis.** In: Clin Gastroenterol Hepatol. 2011, 9(3):249-253

Innes et al.: **Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care.** In: Hepatology. 2011, 54(5):1547-1558

Maruoka et al.: **Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy.** In: J Gastroenterol Hepatol. 2011, Jul 28

Morgan et al.: **Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C.** In: Hepatology. 2010, 52(3):833-844

Nidegger et al.: **Cirrhosis and bleeding: the need for very early management.** In: J Hepatol. 2003, 39(4):509-514

Omland et al.: **Mortality among patients with cleared hepatitis C virus infection compared to the general population: a Danish nationwide cohort study.** In: PLoS One. 2011, 6(7):e22476

Poynard et al.: **Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C.** In: Lancet. 1997, 349(9055):825-832

Sarrazin et al.: **Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Ergebnisse einer "Evidenz"-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und des Kompetenznetzes Hepatitis.** In: AWMF online. 2009

Singal et al.: **A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus.** In: Clin Gastroenterol Hepatol. 2010, 8(3):280-288, 288.e1.

van der Meer et al.: **Sustained virological response improves overall survival in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis.** Abstract


Yoshida et al.: **Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients.** In: Gastroenterology. 2002, 123(2):483-491

5.6 Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Datum	21.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir
Stellungnahme von	 <p>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) Perleberger Straße 27 10559 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 930 Fax: 030 – 398 01 93 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p>	<p>Das IQWiG konstatiert in seiner Bewertung, die „SVR ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt“. Begründet wird dies mit dem Fehlen von ausreichend validen prospektiven Studien, die nachweisen, daß eine SVR nicht nur eine Heilung der chronischen Hepatitis C bedeutet, sondern neben dem hepatozellulären Karzinom weitere leberassoziierte Morbidität und Mortalität quantifizierbar reduziert. Mit dem Hinweis auf mangelnde Qualität und fehlende Homogenität der Definition von leberassoziiierter Morbidität und Mortalität in den vorhandenen Studien wird dieser Aspekt in der Bewertung nicht weiter berücksichtigt. Auf dieser Grundannahme basiert die weitere Bewertung der Substanz Boceprevir.</p> <p>Wir halten diese Grundannahme für nicht angemessen und möchten dies mit folgenden Argumenten belegen:</p> <p>1) Die wissenschaftliche Evidenz zum natürlichen Verlauf und den Folgeerkrankungen der chronischen Virusinfektion der Leber mit dem Hepatitis C Virus wurde nicht ausreichend berücksichtigt.</p> <p>Die chronische Hepatitis C ist in den westlichen Industrienationen wie in den USA die häufigste Ursache von chronischen Lebererkrankungen, Leberzirrhose und Leberzellkarzinom (Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB,</p>	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>

	<p>Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. <i>Ann Intern Med</i> 2000;132:296–305).</p> <p>Die HCV-Infektion führt nach Korrektur für weitere Risikofaktoren in etwa 20% der Fälle über einem Zeitraum von 20-30 Jahren zur Leberzirrhose mit hohem Mortalitätsrisiko aufgrund von Dekompensation (ca. 20%) und Leberzellkarzinom (1-4%/Jahr) (Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 2001; 345: 41–52; Seeff LB. Natural history of hepatitis C. <i>Hepatology</i> 1997; 26: 21S–28S 166 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. <i>Lancet</i> 1997; 349: 825–832).</p> <p>Eine Leberzirrhose mündet regelhaft in Lebersynthesstörungen, Leberversagen, Ösophagusvarizenblutung und spontan bakteriellen Peritonitiden. Die jährliche Inzidenz des HCC liegt für Patienten mit Leberzirrhose bei 2-5% (Fattovich G et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. <i>Gastroenterology</i> 1997;112:463–472; Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. <i>Hepatology</i> 2006; 43: 1303–1310, Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study.</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>Hepatology.2007; 45:579–87).</p> <p>Diese Folgeerkrankungen der Leberzirrhose sind schwerwiegend und verbunden mit einer hohen Mortalität. Die Mortalität von Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose beträgt über 5 Jahre etwa 10% (Fattovich G, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997;112:463–472; Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology.2007; 45:579–87).</p> <p>Deutlich höher ist die Mortalität von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Das 5 Jahres-Überleben liegt in dieser Patientengruppe bei nur 50% (Iacobellis A Perri F, Valvano MR, Caruso N, Niro GA, Andriulli A. Long-Term Outcome After Antiviral Therapy of Patients With Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011;9:249–253).</p> <p>Aus diesem Grunde stellen Patienten mit chronischer Hepatitis C eine der größten Gruppen der lebertransplantierten Patienten in den westlichen Industrienationen dar (Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345: 41–52; Kim W. Hepatology 2002; 36: 30; Lee CM et al.: Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. Can-</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

cer 1999; 86: 1143–1150; Chuang WL et al.: The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area: a case-control study. Cancer 1992; 69: 2052–2054).

Eine Lebertransplantation führt bei diesen Patienten aber in nahezu allen Fällen zu einer Reinfektion des Spenderorgans häufig verbunden mit aggressivem Verlauf und geringerer Lebensdauer des Transplantats (Bereguier M, Prieto M, San Juan F, et al: Hepatology 36:202,2002; Tamura S, Sugawara Y: Treatment strategy for hepatitis C after liver transplantation J Hepatobiliary Pancreat Surg.15:111, 2008).

2) In dem Gutachten wurden relevante aktuelle Studien zu den Auswirkungen einer erfolgreichen antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C nicht berücksichtigt.

Das IQWiG bewertet die SVR nur als Surrogatmarker für eine Reduktion einer einzigen Folgeerkrankung der chronischen Hepatitis C, dem hepatozellulären Karzinom. Es sieht den SVR jedoch nicht als Surrogatmarker für eine Reduktion der leberbezogenen oder der gesamten Sterblichkeit. Diese Stellungnahme des IQWiG beruht wesentlich auf der Metaanalyse von Singal et al. (Singal AG, Volk ML, Jensen D, Bisceglie AM di, Schönfeld PS. A sustained viral response is associated with a reduced liver related morbidity and mortality in patients

	<p>with hepatitis C. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2010;8:280-288). Dabei wurden einige relevante Originalpublikationen jüngeren Datums nicht berücksichtigt. Insbesondere sind hier zwei prospektive Studien zu erwähnen:</p> <p>Die erste Publikation aus der HALT-C Studie (Morgan TR, Marc G. Ghany MG, Kim H-Y, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, Bisceglie AM di, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Morishima C, Lindsay KL, Lok ASF, and the HALT-C Trial Group. Outcome of Sustained Virological Responders with Histologically Advanced Chronic Hepatitis C. <i>Hepatology</i> 2010;52(3):833–844) beschreibt auch nach Adjustierung für multiple Risikofaktoren eine Reduktion der Gesamtmortalität und der leberspezifischen Mortalität für Patienten mit einem SVR.</p> <p>In einer zweiten prospektiven Studie mit Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose war eine SVR ebenfalls mit einer Reduktion erneuter Leberdekompensationen und einer deutlichen Verringerung der Gesamtmortalität assoziiert (Iacobellis A, Perri F, Valvano MR, Caruso N, Niro GA, Andriulli A. Long term outcome after antiviral therapy with hepatitis C virus infection and decompensated Cirrhosis. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2011;9:249-253). Da es sich bei beiden Studien um Patientenpopulationen mit fortgeschrittener Leberfibrose handelt, könnte durch die größere Häufigkeit klinischer Ereignisse der quantifizierbare Nutzen</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>eines SVR bezüglich des Überlebens insgesamt etwas überbewertet werden.</p> <p>Noch wichtiger erscheint uns deshalb die Studie von Backus et al. (Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol; 2011;9:509-516), die ebenfalls keinen Eingang in die Metaanalyse von Singal et al. fand. Dabei handelt es sich um die bisher mit Abstand größte Kohortenanalyse zum Einfluss einer SVR bzw. eines Therapieversagens auf das Überleben von Patienten mit chronischer Hepatitis C. Für die Nutzenbewertung ist insbesondere relevant, dass 12.166 Hepatitis C therapierte Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen wurden. Die Daten stammen aus dem weitgehend geschlossenen System der Gesundheitsversorgung amerikanischer Veteranen. Dadurch war in der Analyse eine Adjustierung gegenüber zahlreichen Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Bluthochdruck etc. möglich. Die 5-Jahres-Mortalität betrug für Patienten mit einem SVR 6,7% verglichen mit 14,4% für Patienten mit einem Therapieversagen. Nach Adjustierung für zahlreiche konkurrierende Risikofaktoren betrug die Risikoreduktion zu Sterben durch einen SVR für die Genotyp 1 Infektion 0.70 (0.59–0.83). Durch diese große Studie mit einer belastbaren Patientenzahl und einer gemischten Population bezüglich des Leberfibrosegrades und weiterer Risikofaktoren liegen unserer Ansicht nach quantifizierbare Ergebnisse für die Reduktion der Sterblichkeit durch einen SVR vor.</p>	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

3) Die schwer quantifizierbaren psychosozialen Folgen einer chronischen Virushepatitis C wurden nicht berücksichtigt.

Schwer quantifizierbar aber durchaus klinisch relevant sind die psychosozialen Folgen einer chronischen HCV Infektion. Das Bekanntwerden einer chronischen Hepatitis C Infektion führt nicht selten zu einer Stigmatisierung der Betroffenen mit beruflichen und privaten Nachteilen. Die Möglichkeit einer Infektion von Partnern oder Familienangehörigen schränken Alltagskontakte, aber vor allem auch das Sexualleben deutlich ein und bedeuten eine erhebliche psychische Belastung. Berufe mit einem Verletzungsrisiko sind für HCV infizierte Patienten insbesondere im medizinischen Bereich nur eingeschränkt ausübbar. Nicht selten führt eine Offenlegung der Infektion zu dem Verlust des Arbeitsplatzes.


Durch eine erfolgreiche antivirale Therapie (=SVR) ist das Hepatitis C Virus dauerhaft zu eradizieren. Dies ist auch mit dem Verlust der Infektiosität gleich zu setzen. Die Infektionsgefahr für Angehörige oder berufliche Kontakte ist gebannt. Dies bedeutet für die betroffenen Patienten eine erhebliche psychische Entlastung; Ein Aspekt, der sich im Gutachten des IQWiG nicht wieder findet.

4) Eine Ausheilung der Hepatitis C (SVR) senkt wahrscheinlich die Neuinfektionsrate in Gruppen mit hoher Anzahl von Risikokontakten

	<p>Noch schwerer zu quantifizieren, aber ebenfalls von gesundheitsökonomischer Relevanz sind die infektions-epidemiologischen Folgen der Ausheilung einer chronischen Virushepatitis C. Modellrechnungen legen nahe, dass in Gruppen mit hoher Risikokontaktrate die erfolgreiche Therapie der Hepatitis C (SVR) zu einer Reduktion der Anzahl der Neuinfektionen führt (Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson JS, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. Journal of Hepatology 2011;54:1137–1144).</p> <p>Auch dieser Aspekt sollte bei der Nutzenbewertung von Boceprevir Berücksichtigung finden.</p> <p>5) Unterschiedliche Bewertung der SVR durch nationale und internationale Arzneimittelzulassungsbehörden einerseits und IQWiG andererseits.</p> <p>Das IQWiG steht mit seiner Bewertung, die SVR sei per se kein patientenrelevanter Endpunkt im Gegensatz zu den US-amerikanischen und Europäischen Zulassungsbehörden. Im Zulassungsverfahren von Boceprevir galt die SVR nicht als Surrogatmarker sondern als der einzige zulassungsrelevante klinische Endpunkt. Aus diesem Grund waren in den Zulassungsstudien eine Reduktion in der Morbidität oder Mortalität nicht gefordert. Die Studien wurden deshalb nicht entsprechend in der Patientenzahl und Beobachtungsdauer für diese Endpunkte geplant. Ohnehin wäre eine Studie</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>mit statistischer Aussagekraft hinsichtlich leberassoziierter Morbidität und Mortalität aufgrund der erforderlichen langen Beobachtungsdauer und der hohen Patientenzahlen weder praktisch durchführbar noch (aus oben genannten Gründen) ethisch vertretbar.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Aus den oben genannten Gründen halten wir das Erreichen einer SVR im Gegensatz zur Einschätzung durch das IQWiG sehr wohl als patientenrelevanten Outcome. Die genaue Quantifizierung des zusätzlichen Nutzens in Euro und Cent ist aufgrund der vielen leberassozierten Endpunkte und Einflussfaktoren sicher hochkomplex. Insbesondere unter Einbeziehung der bisher vom IQWiG nicht berücksichtigten Daten von Backus et al sollte unseres Erachtens eine annähernde Berechnung des Zusatznutzens möglich sein.</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 23 und 24, Zeilen 29-37 und 1		<p>Anmerkung:</p> <p>Die Beurteilung des Auftretens einer Anämie als Nebenwirkung einer Therapie mit Boceprevir bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten ist unvollständig und inkorrekt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anämien traten bei den mit BOC + PegIFN/RBV behandelten therapienaiven Patienten signifikant häufiger auf als bei Patienten, die PegIF/RBV erhielten (einzufügende Tabelle 1; SPRINT-2-Studie).</p>	Zur Bewertung der Anämie siehe Stellungnahme zu MSD

Einzufügende Tabelle 1:

	Anämie (%)	Erythropoetin-gebrauch (%)
BOC+PegIFN/RBV	49	43
PegIF/RBV	29	24

Dabei wurde in den Boceprevir Behandlungsarmen signifikant häufiger ($p < 0,001$) Erythropoietin, ein Glykoprotein-Hormon als Wachstumsfaktor für die Bildung roter Blutkörperchen, verabreicht (Einzufügende Tabelle 1). Erythropoietin hat in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung einer Anämie, die als Nebenwirkung einer Therapie mit PegIFN/RBV mit oder ohne Boceprevir auftritt. Dieser Umstand erschwert die Beurteilung der Schweregrade der in der SPRINT-2 Studie aufgetretenen Anämien. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Boceprevir für diesen Endpunkt bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose. Der Anteil von therapie-erfahrenen Patienten mit Anämien unterschied sich zwischen BOC+PegIFN/RBV und PegIFN/RBV ebenfalls signifikant (einzufügende Tabelle 2, RESPOND-2 Studie)

Einzufügende Tabelle 2:

	Anämie (%)	Erythropoetin-gebrauch (%)
BOC+PegIFN/RBV	43-46	41-46
PegIF/RBV	20	21

Dabei wurde in den oceprevir Behandlungsarmen signifikant häufiger ($p < 0,001$) Erythropoietin als Wachstumsfaktor für die Bildung roter Blutkörperchen, verabreicht (Einzufügende Tabelle 2). Dieser Umstand erschwert die Beurteilung der Schweregrade der in der RESPOND-2 Studie aufgetretenen Anämien. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Boceprevir für diesen Endpunkt bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose.

Literatur

Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2011;9:509-516

Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al: *Hepatology* 36:202, 200

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

Chuang WL et al.: The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area: a case-control study. *Cancer* 1992; 69: 2052–2054).

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

Iacobellis A Perri F, Valvano MR, Caruso N, Niro GA, Andriulli A. Long-Term Outcome After Antiviral Therapy of Patients With Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:249–253

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

Lee CM et al.: Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. *Cancer* 1999

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

Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson JS, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *Journal of Hepatology* 2011;54:1137–1144

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

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

Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303–1310

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

Singal AG, Volk ML, Jensen D, Bisceglie AM di, Schönfeld PS. A sustained viral response is associated with a reduced liver related morbidity and mortality in patients with hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010;8:280-288)

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

5.7 Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	15.12.2011
Stellungnahme zu	Stellungnahme-Boceprevir-2011-09-01-D-015
Stellungnahme von	Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) „ <i>per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit Heilung der Erkrankung gleichzusetzen</i> “ sei (siehe angefügte Stellungnahme).	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

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

Stellungnahme-Boceprevir-2011-09-01-D-015

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

In Deutschland liegt die Zahl der mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infizierten Personen bei ca. 500.000. Der schleichende, vielfach symptomarme Krankheitsverlauf ist Ursache einer häufig zufälligen und/oder späten Diagnose. Die chronische Hepatitis C führt mit unterschiedlicher Progressionsgeschwindigkeit zur Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen. Klinisch am bedeutungsvollsten ist das Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die Infektionsepidemiologie dieser Viruserkrankung ist die Ursache der konstant in der westlichen Welt ansteigenden HCC Morbidität und Mortalität. Die HCV-assoziierte Leberzir-

rhose und ihre Komplikationen sind daher auch eine der führenden Indikationen für eine Lebertransplantation.

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

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat nun bei einer Nutzenbewertung nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft, ob Boceprevir (die Bewertung von Telaprevir steht noch aus) gegenüber der bisherigen Standardtherapie einen Zusatznutzen bietet. Die Dossierbewertung des IQWiG stellt fest, dass Boceprevir einen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 liefert. Die Kritik des Instituts, dass die Daten für Patienten mit Leberzirrhose und Patienten, bei denen eine frühere Behandlung überhaupt keine Wirkung hatte (Nullresponse zur vorgeschalteten IFN-basierten Therapie), nicht umfassend seien, ist nachvollziehbar.

Auch die IQWiG-Beurteilung, dass dem höheren Nutzen von Boceprevir Hinweise auf einen Schaden gegenüberstehen, ist verständlich. Das IQWiG-Gutachten führt zurecht aus, dass bei den bislang nicht antiviral vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C bei Behandlung mit Boceprevir häufiger eine Anämie auftritt, die aber nur selten schwerwiegend war. Das Ausmaß dieses größeren Schadens stuft das IQWiG als „beträchtlich“ ein. Bei der Gruppe der therapieerfahrenen Patienten trat eine Anämie bei Boceprevir dagegen nicht häufiger auf als bei einer Standardbehandlung.

Völlig unverständlich und wissenschaftlich nicht akzeptabel ist allerdings die Einschätzung des IQWiG, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) *„per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit Heilung der Erkrankung gleichzusetzen“* sei. Dieser Einschätzung widerspricht die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) nachdrücklich.

Aufgrund publizierter Studien, inklusive systematischer Reviews und Meta-Analysen, besteht an der Dauerhaftigkeit der

Viruseradikation nach Erreichen einer SVR kein Zweifel. Es bestehen keinerlei wissenschaftliche Anhaltspunkte dafür, dass der klinische Nutzen, der einem dauerhaften virologischen Ansprechen folgt, von der Art und/oder Dauer der eingesetzten Medikamente abhängig ist, d.h. der entscheidende therapeutische Zielparameter ist eine SVR, die einer dauerhaften Viruseradikation und Heilung entspricht.

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

Analog ist die Datenlage wissenschaftlich überzeugend, dass eine SVR die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessert (Health-related Quality of Life), die Insulinresistenz und das Risiko der Diabetesentwicklung mindert und selbstredend das Transmissionsrisiko auf Kontaktpersonen (Lebenspartner, Personal im Gesundheitswesen, etc.) eliminiert.

Die DGVS erkennt an, dass nur relativ wenige Studien bezüglich des Einflusses der dauerhaften virologischen Ansprechrate (SVR) auf die insgesamt und die leberbezogene Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer SVR gegenüber Patienten ohne dem Erreichen einer SVR publiziert sind. Die Evidenz der vorhandenen Daten, auch vor dem Hintergrund der biologischen Plausibilität, ist dennoch wissenschaftlich eindeutig und international unbestritten.

In der Dossierbewertung des IQWiG zur Verwendung von Surrogatendpunkten werden „Konstrukte aus leberbezogenen Ereignissen“ bei der Einschätzung der Validität der SVR als Surrogat nicht weiter betrachtet, da die „zugrunde liegenden Operationalisierungen in den Studien zu unterschiedlich“ seien und „zum Teil auf einer ganzen Bandbreite von Ereignissen beruhen“. Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten teilt diese Einschätzung des IQWiGs nicht, da sie die komplexe Realität im klini-

schen Alltag verkennt. Weiterhin geht die Dossierbewertung nicht auf die leberbezogene Mortalität, einen gut definierten Endpunkt ein, obgleich in den dem IQWiG zur Verfügung gestandenen Studien (z.B. Singal et al., Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010 (1); 8:280-288; Morgan et al., Hepatology 2010;52:833-844 (2)) eindeutige Aussagen zur Assoziation der SVR mit der leberbezogenen Mortalität gemacht werden.

Die Meta-Analyse von Singal und Mitarbeitern quantifiziert die leberbezogene Mortalität bei nicht erfolgreich behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C auf 0,81%/Jahr (95% CI 0,55-1,07) und für Patienten mit bereits fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose auf 2,73%/Jahr (95% CI 1,38-4,08). Für Patienten, die aufgrund einer antiviralen Therapie eine SVR erzielten, reduzierte sich die leberbezogene Mortalität erheblich (relatives Risiko 0,23 [95% CI 0,1-0,52] unabhängig vom Fibrosestadium bzw. 0,19 [0,1-0,37] bei fortgeschrittener Leberfibrose/-zirrhose). Diese Analysen wurden in weiteren kürzlich veröffentlichten systematischen Reviews (z.B. Pearlman und Traub, CID 2011;889-900 (3); Ng und Saab, Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011;9:923-930 (4)) bestätigt (3,3-25fache Reduktion der leberbezogenen Mortalität bei Erreichen einer SVR)

In der von den National Institutes of Health (NIH) initiierten „Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C)“-Studie zeigten Morgan und Mitarbeiter nach 7,5 Jahren eine Gesamtmortalität/Lebertransplantationrate von 2,2% bei Patienten mit einer SVR gegenüber 21,3% bei Nonrespondern auf eine antivirale Therapie. Die Zahlen für die leberbezogene Morbidität/Mortalität lagen bei 2,7% (SVR) bzw. 27,2% (NR) ($p < 0,001$).

Zwei weitere, erst kürzlich publizierte Studien, die in der vorliegenden Dossierbewertung noch keine Berücksichtigung fanden, seien ergänzend erwähnt:

In der jüngsten Ausgabe von Hepatology (November 2011;54:1547-1558) berichten Innes und Mitarbeiter (5) über 1215 behandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C. Die Arbeitsgruppe zeigt eine hochsignifikante Reduktion leberbezogener Krankenhausaufenthalte (Hazard Ratio 0,22; 95% CI 0,15-0,34), d.h. Patienten mit einer SVR mussten mehr als vierfach seltener stationär behandelt werden als Patienten, die keine SVR erreichten. Die leberbezogene Mortalität war für Patienten mit einer SVR gegenüber solchen Patienten,

die eine SVR nicht erreichen konnten ebenso signifikant vermindert (Hazard Ratio 0,22; 95% CI 0,09-0,58).

Auf dem Kongress der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, November 2011) wurden Daten von 529 Patienten, die bis zu 20,2 Jahre nachbeobachtet wurden, von van der Meer und Kollegen (6) vorgestellt. Die 10-Jahresrate, ein Leberversagen zu entwickeln, lag bei Patienten mit Erreichen einer SVR bzw. bei Patienten mit einem Therapieversagen (NR) bei 2,4% (95% CI 0,0-5,2) bzw. 31,7% (95% CI 21,7-33,3). Hepatozelluläre Karzinome traten bei 5,3% (95% CI 0,9-9,7) und 23,1% (95% CI 17,7-28,5) der Patienten mit Erreichen einer SVR bzw. NR auf. Die leberbezogene Mortalität und die Gesamtmortalität lag über 10 Jahre lag bei Patienten mit einer SVR bei 2,1% (95% CI 0,0-4,5) und 9,8% (95% CI 3,0-16,6) und war bei Patienten mit einer NR signifikant erhöht (leber-bezogene Mortalität 27,5% [95% CI 21,7-33,3]; Gesamtmortalität 23,0% [95% CI 17,6-28,4]).

Diese Daten widersprechen aus Sicht der Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten der Einschätzung des IQWiGs, das die Ergebnisse zur Gesamtmortalität bei der antiviralen Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C als zu „unsicher“ ansieht und daher nicht weiter betrachtet hat.

Während das IQWiG unverständlicherweise in seiner Dossierbewertung die SVR nicht als Surrogatparameter für die Fibrose/Zirrhoseregression, die Verbesserung der Lebensqualität und die Reduktion der leberbezogenen Morbidität und Mortalität, anerkennt, wird korrekterweise aber das verminderte Auftreten von Leberkrebs als Ersatzkennzeichen akzeptiert. Völlig zu Recht und in Übereinstimmung mit der Fachwissenschaft weist das IQWiG darauf hin, dass Patientinnen und Patienten, bei denen das Hepatitis-C-Virus nicht mehr nachweisbar ist, ein geringeres Risiko für das hepatozelluläre Karzinom haben. Das IQWiG behauptet aber, dass die wissenschaftliche Datenlage keine abschließende Einschätzung erlaube, bei wie vielen Patienten tatsächlich ein Leberkrebs verhindert wird. Damit bliebe unklar, „ob der Zusatznutzen als gering, beträchtlich oder erheblich einzustufen“ sei.

Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ist an dieser Stelle eindeutig anderer Auffassung. Die wissenschaftliche Literatur zeigt bei Patienten, die eine SVR erreichen in Abhängigkeit von dem Fibrosestadium vor Therapiebeginn eine Risikoreduktion um 70-80%. Mit dem Erreichen einer um ca. 30% höheren SVR-Rate bei Genotyp-1-infizierten Patienten mit der Tri-

peltherapie Peginterferon-alfa, Ribavirin plus Protease-Inhibitor gegenüber der dualen Kombinationstherapie Peginterferon-alfa plus Ribavirin, ist eine Risikoreduktion sehr wohl quantifizierbar und klinisch als erheblich einzustufen.

Zusammenfassend fordert die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten den gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) auf, die Einschätzung des IQWiGs abzulehnen, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) auf eine antivirale Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C „*kein patientenrelevanter Endpunkt*“ sei. Vielmehr wird die SVR zu Recht von sämtlichen nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften (DGVS, AASLD, EASL, APASL, etc.) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Gleiche Anerkennung erfährt dieser Endpunkt bislang durch Zulassungsbehörden (BfArM, EMA, FDA), Fachministerien (BMG) und auch durch andere Institutionen, die sich mit medizinischen Kosten-Nutzen-Bewertungen auseinandersetzen (z.B. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, National Institute for Health and Clinical Excellence, UK).

Für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Direktor der Medizinischen Klinik 1

Universitätsklinikum Frankfurt a.M.

Literaturverzeichnis:

1. **Singal, A. G., M. L. Volk, D. Jensen, A. M. Di Bisceglie, and P. S. Schoenfeld.** 2010. A sustained viral response is associated with reduced liver-related mortality and morbidity in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:280-288.
2. **Morgan, T. R., M. G. Ghany, H. Y. Kim, K. K. Snow, M. L. Shiffman, J. L. De Santo, W. M. Lee, A. M. Di Bisceglie, H. L. Bonkovsky, J. L. Dienstag, C. Morishima, K. L. Lindsay, and A. S. Lok; HALT-C Trial Group.** 2010. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 52:833-844.
3. **Pearlman, B. L., and N. Traub.** 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 52:889-900.
4. **Ng, V., and S. Saab.** 2011. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9:923-930.
5. **Innes, H. A., S. J. Hutchison, S. Allen, D. Bhattacharyya, P. Bramley, T. E. Delahooke, J. F. Dillon, E. Forrest, A. Fraser, R. Gillespie, D. J. Goldberg, N. Kennedy, S. McDonald, A. McLeod, P. R. Mills, J. Morris, and P. Hayes; Hepatitis C Clinical Database Monitoring Committee.** 2011. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology* 54:1547-1558.
6. **van der Meer, A., B. J. Veldt, J. J. Feld, H. Wedemeyer, J. Dufour, F. Lammert, A. Duarte-Rojo, E. Heathcote, M.P. Manns, L. Kuske, S. Zeuzem, W. P. Hofmann, R. J. de Knegt, B. E. Hansen, and H. L. Janssen.** 2011. Sustained virological response improves overall survival in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 54 (4, Suppl.):441a. Presented at the AASLD, San Francisco, USA.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 52-54; 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatparametern	Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Anmerkung: Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) „per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit Heilung der Erkrankung gleichzusetzen“ sei. Vorgeschlagene Änderung: Siehe hierzu ausführliche Stellungnahme.	Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapienaiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar. Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppen der Patienten mit Zirrho-

			<p>se und der Patienten mit Koinfektionen enthalten sind. In der Patientengruppe der Therapieerfahrenen ist zudem die Gruppe der Null-Responder mit erfasst. Für diese Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.</p> <p>Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR zu Victrelis® (CHMP assessment report (S. 115); 26. Mai 2011) fest, dass die Patientengruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis® darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Patientengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.</p> <p>Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von</p>
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>Boceprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapienaive Patienten liegt ein signifikant häufigeres Auftreten von Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir vor. In den Zulassungsstudien mit Boceprevir wurden signifikant häufiger Erythropoese stimulierende Wirkstoffe (ESA) eingesetzt. ESA sind für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Inwieweit Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir ohne die Gabe von ESA häufiger oder schwerwiegender auftreten, oder durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis beherrschbar sind, kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau dieser Sachverhalte kommt der G-BA zu der Bewertung, dass sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion ein Zusatznutzen von Boceprevir vorliegt, das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5.8 Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen (bng)

Datum	15.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir
Stellungnahme von	Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen (bng)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bng	Insbesondere die Einschätzung der Rolle des SVR als Surrogatmarker und nicht patientenrelevantes Ereignis wird kritisch gesehen.	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22, unten Seite 53 und 54		Anmerkung: Der SVR ist aus unserer Sicht falsch bewertet worden. Auch ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens aus unserer Sicht möglich. Die ausführliche Begründung ist dem Anschreiben zu entnehmen. Vorgeschlagene Änderung:	Zur Bewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens siehe Stellungnahme zu DGVS



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

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

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Ulm, 20.12.2011

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

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

Die HCV-Infektion unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren bei etwa 20% der Patienten über einem Zeitraum von 20-30 Jahren zur Leberzirrhose. Die Leberzirrhose mündet regelhaft in Lebersynthesestörung, Leberversagen,

Ösophagusvarizenblutungen, spontan bakteriellen Peritonitiden sowie hepatozelluläre Karzinome (HCC) (Lauer 1997, Poynard 1997).

Diese Folgeerkrankungen der Leberzirrhose sind schwerwiegend und in der Konsequenz in der Regel tödlich. Die jährliche Inzidenz des HCC liegt für Patienten mit Leberzirrhose bei 2-5% (Fattovich 1997, Sangiovanni 2006, Bruno 2007). Die Mortalität von Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose beträgt über 5 Jahre etwa 10% (Fattovich 1997, Sangiovanni 2007, Bruno 2007). Deutlich höher ist die Mortalität von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Das 5 Jahres-Überleben beträgt in dieser Patientengruppe nur 50% (Iacobellis 2011).

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

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

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

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



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

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

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

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

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

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

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

Letztlich bewertet, das IQWiG den SVR als Surrogatmarker für eine Reduktion einer Folgeerkrankung der chronischen Hepatitis, dem hepatozellulären Karzinom. Es sieht den SVR jedoch nicht als Surrogatmarker für eine Reduktion der leberbezogenen oder der gesamten Sterblichkeit. Diese Stellungnahme des IQWiG beruht wesentlich auf der Metaanalyse von Singal et al. (Singal 2010). Dabei wurden einige relevante Originalpublikationen jüngerer Datums nicht berücksichtigt. Insbesondere sind hier zwei prospektive Studien zu erwähnen, da das IQWiG das Fehlen solcher Ergebnisse beklagt. Die erste Publikation aus der HALT-C Studie (Morgan 2010) beschreibt auch nach Adjustierung für multiple Risikofaktoren eine Reduktion der Gesamtmortalität und der leberspezifischen Mortalität für Patienten mit einem SVR. In einer zweiten prospektiven Studie mit Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose war eine SVR ebenfalls mit einer Reduktion erneuter Leberdekompensationen und einer deutlichen Verringerung der Gesamtmortalität assoziiert (Iacobellis 2011). Da es sich bei beiden Studien um Patientenpopulationen mit fortgeschrittener Leberfibrose handelt, könnte durch die größere Häufigkeit klinischer Ereignisse der quantifizierbare Nutzen eines SVR bezüglich des Überlebens überbewertet werden.

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



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

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

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

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

für den Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen

Dr. med. Dietrich Hüppe
1. Vorsitzender des bng
Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis
Wiescherstrasse 20
44623 Herne
Tel: 02323-946220
Fax: 02323-9462222
hueppe@gastro-praxis-herne.de

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

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



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

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

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

Literaturzitate (Volltext als pdf in der Anlage)

Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6):509-516.

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

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

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

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

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

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

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

**Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Morishima C, Lindsay KL, Lok AS;
Vorstand: Dr. med. Dietrich Hüppe, Dr. med. Thomas Eisenbach, Dr.med. Franz Josef Heil, Dr. med. Dagmar Mainz – Amtsgericht Köln, Registernummer: 43 VR 12043- Bankverbindung: Sparkasse Augsburg, Bankleitzahl 720 500 00, Kontonummer 29553**



Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

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

bng – Holdergärten 13 – 89081 Ulm

HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2010;52(3):833-44.

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

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

Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(3):280-8.

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

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

5.9 Deutsche Leberstiftung

Datum	22.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir (Handelsname Victrelis)
Stellungnahme von	Deutsche Leberstiftung

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22	DLS	<p>Anmerkung zu: Morbidität Aussage: „Der Endpunkt SVR ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt“</p> <p>Der Vorstand der Deutschen Leberstiftung (DLS) widerspricht der Einschätzung des IQWiG, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) „per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit Heilung der Erkrankung gleichzusetzen“ sei.</p> <p>Im Nutzendossier wird an mehreren Stellen betont, dass eine Ausheilung der Hepatitis C Virusinfektion keinen patientenre-</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

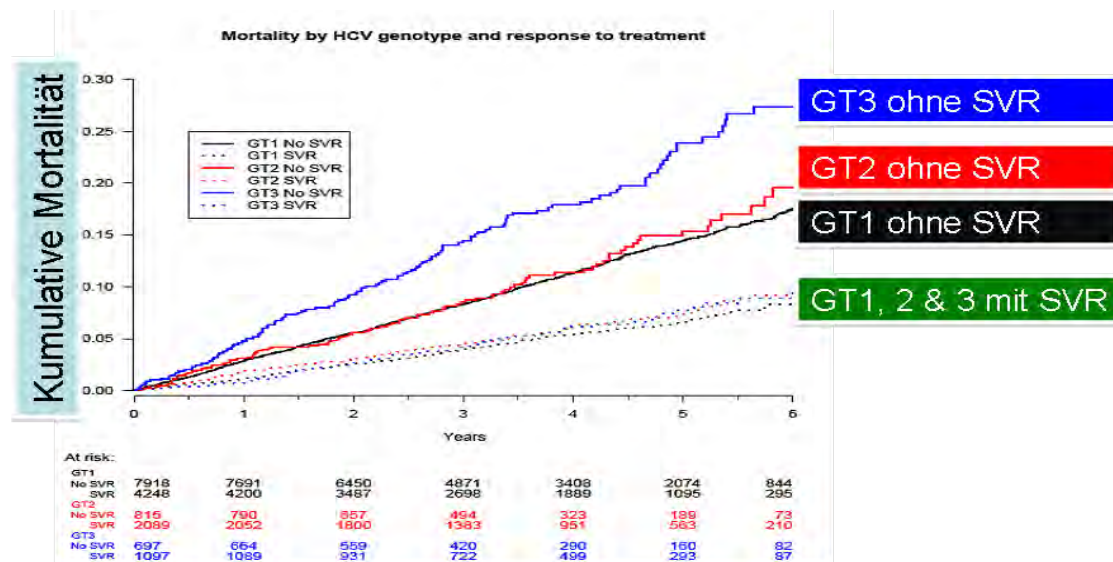
	<p>levanten Endpunkt darstelle. Als Surrogatmarker wird der SVR lediglich im Hinblick auf die Reduzierung des Risikos für ein hepatozelluläres Karzinom anerkannt. Der Vorstand der deutschen Leberstiftung widerspricht dieser Einschätzung ausdrücklich.</p> <p>Die chronische Hepatitis C ist ohne jeden Zweifel mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (Armin et al., Lancet 2006; Omland et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; Hatzakis, J Viral Hepatitis 2011). Weiterhin führt eine HCV Infektion bei einem sehr großen Anteil der Patienten zu objektivierbaren Einschränkungen der Lebensqualität (Forton et al., Hepatology 2002, Tillmann et al. J Viral Hepatitis 2011, u.v.a). Die Hepatitis C kann zudem zahlreiche extrahepatische Symptome verursachen und damit auch andere Organsysteme als die Leber betreffen (Basseri Liver International 2010).</p> <p>Durch eine erfolgreiche antivirale Therapie der Hepatitis C kann eine dauerhafte Ausheilung der HCV Infektion erreicht werden, die als SVR („sustained virological response“) bezeichnet wird. Es ist hervorzuheben, dass ein SVR mit einer kompletten Eradikation des Virus gleichzusetzen ist, d.h. es befinden sich keine Viren mehr im Körper und es kommt selbst im Falle einer Immunsuppression zu keinen Rückfällen aus „versteckten Reservoirs“. Langzeitstudien nach erfolgreicher Therapie einer Hepatitis C, die Patienten für mindestens 5 Jahre beobachtet haben, konnten keine Hepatitis C Viren bei mehr als 98% der Patienten finden (Swain et al., Gastroenterology 2010). Dies ist ein fundamentaler Unterschied zur Hepatitis B Virusinfektion, bei der solche Virusrückfälle nach Ausheilung durchaus auftreten können. Der SVR</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>wird von den Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in allen Studien zur Hepatitis C als Parameter für eine Ausheilung der Infektion anerkannt. Dabei wird aktuell sogar nicht mehr ein SVR-24, d.h. ein negativer HCV RNA Test 24 Wochen nach Therapieende, sondern ein SVR-12 (12 Wochen nach Therapieende) anerkannt. Zusammenfassend ist <u>die Hepatitis C somit eine chronische Erkrankung, die ohne jeden Zweifel heilbar ist.</u></p> <p>Die Ausheilung der Hepatitis C hat unmittelbare Einflüsse auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. In zahlreichen Studien ist gezeigt worden, dass sich verschiedene Lebensqualitätsscores nach erfolgreicher Therapie der Hepatitis C verbessern und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vergleichbar mit gesunden Normalpersonen sind.</p> <p>In zahlreichen unabhängigen Studien aus Asien, Europa und den USA ist übereinstimmend gezeigt worden, dass Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten, die die Infektion nicht ausgeheilt haben, ein reduziertes Risiko zur Ausbildung hepatozellulärer Karzinome aufweisen, seltener eine hepatische Dekompensation erleiden und ein verbessertes Langzeitüberleben zeigen (EASL Clinical Practice Guidelines Hepatitis C 2011). Exemplarisch sei eine Multicenterstudie erwähnt, an der neben einem kanadischen, auch vier europäische Zentren inklusive von zwei deutschen Universitätskliniken beteiligt waren. Es zeigte sich hier in der initialen Untersuchung insbesondere eine signifikante Reduktion der Rate von Leberversagen bei Patienten mit SVR (Veldt, Ann Intern Medicine 2007). In der weiteren Langzeitbeobachtung, die aktuell auf der Jahrestagung der amerikanischen Lebergesell-</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>schaft im November vorgestellt wurde, konnte auch ein verlängertes Überleben für Patienten mit SVR nachgewiesen werden (van der Meer, AASLD 2011, Hepatology-Abstract). Diese Daten sind in Übereinstimmung mit einer aktuellen amerikanischen Studie, die mehr als 17.000 Patienten eingeschlossen hat und die mit Interferon alpha-basierten Therapien behandelt wurden (Backus, Clin Gastroenterol Hepatol 2011, Abb.). Auch hier zeigt sich für alle HCV-Genotypen ein verbessertes Überleben von Patienten mit SVR.</p> <p>Schließlich ist zu beachten, dass betroffene Personen mit SVR nicht mehr infektiös sind, womit weitere Infektionen durch diese Personen ausgeschlossen werden.</p> <p>Alle wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Deutschland, Europa und weltweit erkennen den SVR als primäres Ziel einer Therapie der Hepatitis C an. Der Vorstand der deutschen Leberstiftung widerspricht damit der Einschätzung des IGWiQ ausdrücklich, dass der Endpunkt SVR ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt sei.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt SVR ist wird als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.</p>	
22	DLS	<p>Anmerkung zu der Aussage “der SVR stellt einen ausreichend validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen dar“.</p> <p>Eine SVR ist nicht nur als Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen sondern auch für die Ver-</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

hinderung der Entstehung einer Leberzirrhose mit entsprechenden klinischen Komplikationen anzusehen. Klinische Komplikationen einer Leberzirrhose gehören zu den häufigsten Todesursachen von Patienten mit Lebererkrankungen. Komplikationen der Leberzirrhose sind mit hohen direkten und indirekten Krankheitskosten assoziiert. Hervorzuheben ist, dass ein Leberversagen aufgrund einer Hepatitis C der häufigste Grund für Lebertransplantation in Deutschland ist. Die Reduktion von Leberzirrhosen mit klinischen Komplikationen wird in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt.

Abbildung: Assoziation Überleben und Ansprechen auf eine antivirale Therapie der Hepatitis C



Backus L et al, Clin. Gastroenterology and Hepatology 2011; 9:509-516

Literatur

Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet*. 2006 Sep 9;368(9539):938-45.

Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;9(6):509-516.e1.

Basseri B, Yamini D, Chee G, Enayati PD, Tran T, Poordad F. Comorbidities associated with the increasing burden of hepatitis C infection. *Liver Int*. 2010 Aug;30(7):1012-8. Epub 2010 Apr .

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Aug;55(2):245-64.

Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, Colombo M, Delarocque-Astagneau E, Dusheiko G, Esmat G, Esteban R, Goldberg D, Gore C, Lok AS, Manns M, Marcellin P, Papatheodoridis G, Peterle A, Prati D, Piorkowsky N, Rizzetto M, Roudot-Thoraval F, Soriano V, Thomas HC, Thursz M, Valla D, van Damme P, Veldhuijzen IK, Wedemeyer H, Wiessing L, Zanetti AR, Janssen HL. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J Viral Hepat*. 2011 Sep;18 Suppl 1:1-16

Omland LH, Jepsen P, Krarup H, Schønning K, Lind B, Kromann-Andersen H, Homburg KM, Christensen PB, Sørensen HT, Obel N; DANVIR Cohort Study. Increased mortality among persons infected with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;9(1):71-8.

Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, Abergel A, Pessôa MG, Lin A, Tietz A, Connell EV, Diago M. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1593-601.

Tillmann HL, Wiese M, Braun Y, Wiegand J, Tenckhoff S, Mössner J, Manns MP, Weissenborn K. Quality of life in patients with various liver diseases: patients with HCV show greater mental impairment, while patients with PBC have greater physical impairment. *J Viral Hepat*. 2011 Apr;18(4):252-61

van der Meer, A., B. J. Veldt, J. J. Feld, H. Wedemeyer, J. Dufour, F. Lammert, A. Duarte-Rojo, E. Heathcote, M.P. Manns, L. Kuske, S. Zeuzem, W. P. Hofmann, R. J. de Knegt, B. E. Hansen, and H. L. Janssen. 2011. Sustained virological response improves overall survival in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 54 (4, Suppl.):441a. Presented at the AASLD, San Francisco, USA.

Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med. 2007 Nov 20;147(10):677-84.

Für den gesamten Vorstand der Deutschen Leberstiftung

Univ.-Prof. Dr. med. Michael P. Manns
Vorstandsvorsitzender Deutsche Leberstiftung
Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endocrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
30625 HANNOVER
Tel: 0511 532 6815 oder 0511 532 3906
FAX: 0511 532 4896
Email: manns.michael@mh-hannover.de

5.10 Janssen Cilag GmbH

Datum	22.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir
Stellungnahme von	Janssen Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss (Ansprechpartner: Dr. Jochen Fleischmann)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Janssen Cilag	<p>Berechtigung zur Stellungnahme</p> <p>Janssen Cilag sieht sich als berechtigt an, eine Stellungnahme zur Veröffentlichung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens des Wirkstoffs Boceprevir abzugeben. Janssen Cilag hat am 15. Oktober 2011 ein Dossier nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens des neuen Arzneimittels Incivo® (Telaprevir) eingereicht. Telaprevir gehört der gleichen Wirkstoffklasse wie Boceprevir an. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist gehalten, Arzneimittel einer Wirkstoffklasse nach gleichen Standards zu bewerten. Daher haben Aspekte der Nutzenbewertung zu Boceprevir Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Incivo®. Janssen Cilag ist damit als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zu qualifizieren (Clifford Chance, 2011).</p>	
Janssen Cilag	<p>Unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunkts Sustained Virological Response (SVR)</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung des Dossiers den in klinischen Studien zur Behandlung der Hepatitis C akzeptierten zentralen Endpunkt Sustained Virological Response (SVR) als nicht unmittelbar patientenrelevant an (z.B. IQWiG 2011, S. 22: „Der Endpunkt SVR ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt ...“), sondern sieht SVR als reines Surrogat an, das einer Validierung bedürfe.</p> <p>Diese Ansicht greift in mehrerlei Hinsicht zu kurz und ist weder aus medizinischer noch formaler Sichtweise haltbar. Vielmehr gilt, dass SVR –</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

auch wenn keine Verknüpfungen zu weiteren Aspekten der Morbidität oder der Mortalität gemacht wird – für sich genommen schon patientenrelevant ist, und zwar aus folgenden Gründen:

- Die grundsätzliche Ablehnung der SVR als patientenrelevanter Endpunkt ist eine Übervereinfachung und ist unter Berücksichtigung der Krankheitscharakteristika der Hepatitis C nicht adäquat. Die Hepatitis C ist eine sehr langsam und progredient verlaufende Erkrankung, die über Zeiträume von 30 Jahren (Sarrazin et al., 2011) nachweislich mit zunehmender Leberschädigung einhergeht, wobei der individuelle Verlauf nicht prognostizierbar ist. Das Vorhandensein des Hepatitis C-Virus und die dadurch verursachte Entzündung der Leber mit dem daraus folgenden potentiellen Fortschreiten zur Zirrhose (verknüpft mit dem zunehmenden Ausfall der Leberfunktion und daraus folgenden Ikterus, Aszites, Ödemen, Enzephalopathie, Gerinnungsstörungen etc.) ist damit ein Morbiditätsfaktor (Sarrazin et al., 2010), dem per se schon Patientenrelevanz zukommt. Hinzu kommt das vom IQWiG nicht berücksichtigte Transmissionsrisiko: Ein mit Hepatitis C-Viren infizierter Patient stellt ein Ansteckungsrisiko dar. Das Vorhandensein von Hepatitis C-Viren ist also sowohl ein tatsächlicher Morbiditätsfaktor als auch ein potentieller Morbiditätsfaktor (über das Transmissionsrisiko). Die Eradizierung der gemeinsamen Ursache dieses zweifachen Morbiditätsrisikos, nämlich des Hepatitis C-Virus, ist damit ein patientenrelevantes Therapieziel genauso wie ein patientenrelevanter Endpunkt.
- Die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (vom 28. Dezember 2010) definiert in § 5 (7) Nr. 1 einen erheblichen Zusatznutzen wie folgt:

„Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreich-

te große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“.

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

- Zu beachten ist hier auch die vorgelagerte Zulassungsentscheidung. Die Zulassungsentscheidung der European Medicines Agency (EMA) sowohl für den Wirkstoff Boceprevir als auch den Wirkstoff Telaprevir beruht im Kern auf dem Parameter SVR. Ohne das Vorhandensein einer quantitativ klar zu beziffernden Überlegenheit im Parameter SVR wäre die Zulassung nicht erteilt worden. Insofern kann hier geschlossen werden, dass die Bindungswirkung der Zulassung in diesem Fall auch den Parameter SVR umschließt. Janssen Cilag hat zu diesem Punkt ein ausführliches rechtliches Gutachten anfertigen lassen, das dieser Stellungnahme beigefügt und als Bestandteil dieser Stel-

	<p>lungnahme anzusehen ist (Clifford Chance, 2011). Im Folgenden wird darauf noch näher eingegangen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich folgern, dass schon SVR alleine als patientenrelevant einzustufen ist; dafür spricht die mit dem Vorhandensein des Hepatitis C-Virus verbundene Morbidität wie auch das damit verknüpfte Transmissions- bzw. Infektionsrisiko. Das Erreichen von Sustained Virologic Response (also die nachhaltige und langfristige Virusfreiheit, definiert als Virusfreiheit 6 Monate nach Therapieende) beseitigt also einen erheblichen Morbiditätsfaktor wie auch das durch Vorhandensein des Hepatitis C-Virus bedingte Transmissions- und Infektionsrisiko. Es ist nicht nachvollziehbar, warum dies nicht patientenrelevant sein soll. Der Gesetzgeber und der GBA haben dem dadurch Rechnung getragen, dass sieneben die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Vermeidung von Nebenwirkungen auch den patientenrelevanten Endpunkt Heilung gestellt haben. Heilung heißt im Falle der Hepatits C die Freiheit vor dem die zunehmende Leberschädigung auslösenden Hepatitis C-Virus in Form von SVR.</p> <p>Das bedeutet: Auch ohne dass sich Verknüpfungen zu weiteren Morbiditätsaspekten oder zur Mortalität herstellen lassen, muss SVR als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden. Der GBA hat sich hierzu in seiner Verfahrensordnung durch die zitierte Vorschriften ausdrücklich verpflichtet.</p>	
<p>Janssen Cilag</p>	<p>Verknüpfung von SVR und Mortalität</p> <p>Das IQWiG akzeptiert in seiner Bewertung von Boceprevir eine Verknüpfung von SVR und der Verminderung von hepatozellulären Karzinomen (es wird ein „dramatischer Effekt“ geschlussfolgert). Nicht akzeptiert und als zu unsicher angesehen wird jedoch eine Verknüpfung zum Endpunkt</p>	<p>Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD</p>

Gesamtmortalität. Dies ist kritisch zu hinterfragen.

So schreibt das IQWiG (IQWiG 2011, S. 53), dass es wenige Studien gebe, die Mortalität und SVR betrachten und die Mortalität von Patienten mit erreichtem SVR sehr stark zwischen den Studien variere (zwischen 0% und 21,4%). Das ist aber nicht überraschend, denn den Studien liegen unterschiedliche Populationen zugrunde und die Beobachtungsdauer variiert stark. Es ist insbesondere nicht überraschend, dass sich der höchste Anteil (21,4 %) in einer Studie findet, in die nur zirrhotische Patienten eingeschlossen wurden und deren mittlere Beobachtungsdauer am höchsten war. Diese Studie (im IQWiG-Bericht falsch zitiert, unter der Referenznummer 12 wird eine Studie von Bruno et al. 2007 zitiert, tatsächlich handelt es sich aber um die Studie von Bruno et al., 2009, die bei IQWiG nicht zitiert wird) berichtet folgendes: mediane Beobachtungsdauer 14.4 Jahre, von 194 behandelten Patienten erreichen 28 SVR und davon sterben 6 Patienten, was 21.4% entspricht; 166 Patienten erreichen keinen SVR, davon sterben 64, also 39%.

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

Eine zentrale Studie für den Zusammenhang zwischen SVR und Gesamtmortalität ist die Studie von Backus et al. (2011). Diese findet – wie

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

Hierzu ist anzumerken, dass es keinen Grund dafür gibt, warum die Mortalität bei SVR-Patienten auf das Niveau von Patienten ohne HCV-Infektion abgesenkt werden muss. Es könnte sein, dass die Erkrankung (hier Infektion) die Mortalität in jedem Fall steigen lässt. Trotzdem wird ein Zusatznutzen erreicht, wenn durch die Behandlung das Mortalitätsrisiko niedriger ist als es ohne diese Behandlung wäre - auch wenn es immer noch größer wäre als das Risiko ohne vorherige Infektion. Ansonsten hätte man z.B. für HIV (zumindest für die Behandlungen in früheren Jahren) niemals einen Zusatznutzen nachweisen können (wenn man es denn damals schon gemusst hätte).

Unabhängig davon überrascht es nicht, dass bei Backus et al. (2011) die Mortalität auch in der Population mit erreichtem SVR relativ hoch ist. Es ist eine Population "with high rates of comorbidities". Auf diese Komorbiditäten der Backus-Studie weisen auch Pearlman and Traub (2011) hin und nennen COPD, Tabakkonsum und Diabetes. Hinzu kommen Alkohol- und Drogenmissbrauch. Diese erhöhen von sich aus das Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Bevölkerung ohne HCV-Infektion.

In einer anderen Studie mit europäischen Patienten fand sich dagegen folgendes: "Five-year survival of European sustained virological respond-

	<p>ers was similar to the overall population, matched for age and sex" (Veldt et al., 2004). D.h. also in einer Population ohne ausgeprägte Komorbiditäten sind in Populationen mit erreichter SVR durchaus Mortalitätsraten erreichbar, die mit denjenigen in Populationen ohne HCV-Infektion vergleichbar sind.</p> <p>Insgesamt lässt sich also sagen: Bei Vergleichen zwischen Populationen mit SVR und ohne SVR zeigen sich deutliche und signifikante Unterschiede in der Gesamtmortalität, insbesondere in der aktuellen und sehr großen Studie von Backus et al. (2011), wo sich in multivariaten Modellen, die für andere wichtige Faktoren adjustieren, eine deutlich signifikant reduzierte Mortalität bei SVR bei allen drei Virus-Genotypen zeigt. Die höhere Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung ist aufgrund der Komorbiditäten erklärbar. Unterschiede in der Mortalität zwischen Studien, die Mortalität abbilden, sind – im Gegensatz zu den Anmerkungen von IQWiG - nicht Ausdruck einer besonderen Unsicherheit, sondern bedingt durch nachvollziehbare Unterschiede in den Studienpopulationen. Zudem basiert die höchste Mortalitätsrate auf einer kleinen Fallzahl: 6 von 28 Patienten und ist damit nur bedingt aussagekräftig.</p> <p>Es kann hier also nicht von einer besonders unsicheren Datenlage ausgegangen werden; vielmehr zeigt sich durchweg ein Effekt von SVR auf die Gesamtmortalität. Bestätigt wird dies durch zwei neuere Studien (Cecil und Lavelle 2011, van der Meer et al. 2011), die weiter unten separat berichtet sind. Es muss also neben dem Effekt von SVR auf die Verminderung von hepatozellulären Karzinomen auch der Effekt von SVR auf die Gesamtmortalität anerkannt werden.</p>	
Janssen Cilag	<p>Folgt die Nicht-Quantifizierung des Zusatznutzens?</p> <p>Das IQWiG lehnt aufgrund einer zu hohen Unsicherheit die Quantifizie-</p>	Der G-BA stellt für die Patientengruppen der therapieerfahrenen und der therapie-

	<p> rung des Zusatznutzens auf Basis von SVR bzw. der sich auf Populationsbasis ergebenden SVR-Raten ab. Diese Vorgehensweise lässt sich nicht für den vom Gemeinsamen Bundesausschuss zur Nutzenbewertung zu treffenden Beschluss aufrechterhalten. Vielmehr ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis der SVR-Raten möglich und zwingend geboten aus folgenden Gründen: </p> <ul style="list-style-type: none"> • Unmittelbar dafür spricht der Umstand, dass wie oben ausgeführt SVR bzw. die daraus abgeleiteten SVR-Raten unmittelbar und ohne den Umweg einer Verknüpfung mit weiteren Morbiditätsendpunkten sowie der Mortalität patientenrelevant sind. • Zudem ist zu beachten, dass der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin) ebenfalls auf Basis des Parameters SVR nachgewiesen ist, d.h. auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen keine Studien vor, die in einem geeignet Design beispielsweise die langfristige Wirkung auf Mortalität untersuchen (ansonsten wäre die von IQWiG geforderte formale Validierung von SVR möglich). Sowohl für die neuen Therapien (Telaprevir oder Boceprevir jeweils in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin) als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie gilt, dass bei Erreichen von SVR mindestens der von IQWiG ermittelte „dramatische Effekt“ auf die Verminderung von hepatozellulären Karzinomen eintritt. <p> Folgt man der IQWiG-Argumentation zur Nichtquantifizierbarkeit, so lässt sich weder für die neuen Therapieformen noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie präzise angeben, wie groß der Effekt auf die Verminderung von hepatozellulären Karzinomen (HCC) ist. Es lässt sich also feststellen, dass ein durch Telaprevir oder Boceprevir erreichter SVR einen dramatischen Effekt auf die Vermeidung von </p>	<p> naiven Patienten mit einer chronischen HCV Infektion einen Zusatznutzen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich. </p> <p> Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar. </p> <p> Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppen der Patienten mit Zirrhose und der Patienten mit Koinfektionen enthalten sind. In der Patientengruppe der Therapieerfahrenen ist zudem die Gruppe der Null-Responder mit erfasst. Für diese Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung </p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>hepatozellulären Karzinomen hat, genauso wie ein SVR durch Verwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es gibt keinen Grund anzunehmen, warum es im Zuge der Erhöhung der SVR-Raten von der zweckmäßigen Vergleichstherapie hin zur Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir einen degressiven Effekt in der Vermeidung von hepatozellulären Karzinomen geben sollte.</p> <p>Gilt dies, so ist eine Quantifizierung der Anzahl der vermiedenen hepatozellulären Karzinome (oder der daraus folgenden Effektschätzer) gar nicht notwendig; ausreichend und sogar zwingend geboten – und insbesondere ausreichend und zwingend geboten, weil sowohl die neuen zu bewertenden Therapien als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie sich auf den Endpunkt SVR gründen – ist vielmehr die Quantifizierung des Zusatznutzens in Form von SVR-Raten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch in Bezug auf die Quantifizierung gilt die Bindungswirkung der Zulassung. Die European Medicines Agency hat Telaprevir und Boceprevir in einer Abwägung von positivem Nutzen in Form von erhöhten SVR-Raten und erhöhten Raten an unerwünschten Ereignissen die Zulassung erteilt. Damit verknüpft ist zwangsläufig eine quantitative Abwägung. Diese quantitative Abwägung hat zudem, abgesehen von einigen Patientengruppen wie den Null-Respondern bei Boceprevir, in exakt der gleichen Konstellation stattgefunden wie die frühe Nutzenbewertung (die EMA hat den Vergleich von Telaprevir bzw. Boceprevir mit pegyliertem Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin durchgeführt, was der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht). Insofern geht von der (zwangsläufig) quantitativen Abwägung der EMA (SVR versus erhöhte unerwünschte Ereignisse) eine starke Bindungswirkung auf die frühe Nutzenbewertung der betroffe- 	<p>des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.</p> <p>Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR zu Victrelis® (CHMP assessment report (S. 115); 26. Mai 2011) fest, dass die Patientengruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis® darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Patientengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.</p> <p>Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Boceprevir das Schadenspo-</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>nen Wirkstoffe aus.</p> <p>Janssen Cilag hat diese Konstellation ausführlich in einem Gutachten untersuchen lassen, das dieser Stellungnahme beigelegt ist und das als integraler Bestandteil dieser Stellungnahme zu sehen ist (Clifford Chance, 2011)</p> <p>Wörtlich heißt es darin:</p> <p>„In bestimmten Fällen enthält die Zulassungsentscheidung nicht nur Feststellungen über eine positive patientenrelevante Nutzenbilanz, sondern auch über eine positive patientenrelevante Zusatznutzenbilanz i.S.d. § 35a SGB V. Nach den einschlägigen Vorgaben wird der Zusatznutzen in der (Früh-) Nutzenbewertung immer in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgebildet (vgl. § 6 AM-NutzenV). Zwar basiert nicht jede Zulassungsentscheidung notwendig auf einem derartigen Vergleich und ist diesbezüglich bewertungskongruent. Liegt den Zulassungsstudien allerdings als Komparator diejenige Therapie zugrunde, die auch vom IQWiG bzw. G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie i.S.d. § 6 AM-NutzenV anerkannt wird, und hat die EMA auf dieser Grundlage zudem die Überlegenheit des zugelassenen Arzneimittels festgestellt, so wird damit zugleich der Zusatznutzen des jeweiligen Arzneimittels insoweit rechtsverbindlich festgestellt.“ (Clifford Chance, 2011)</p> <p>Diese Konstellation liegt im Falle von Boceprevir (Ausnahme ist hier die Null-Responder-Population, die nicht in den Studien enthalten war) und Telaprevir vor.</p> <p>Weiterhin lässt sich daher feststellen:</p>	<p>tential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapienaive Patienten liegt ein signifikant häufigeres Auftreten von Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir vor. In den Zulassungsstudien mit Boceprevir wurden signifikant häufiger Erythropoese stimulierende Wirkstoffe (ESA) eingesetzt. ESA sind für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Inwieweit Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir ohne die Gabe von ESA häufiger oder schwerwiegender auftreten, oder durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis beherrschbar sind, kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau dieser Sachverhalte kommt der G-BA zu der Bewertung, dass sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion ein Zusatznutzen von Boceprevir vorliegt, das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>„ An der dargelegten Bindungswirkung nehmen auch vorgreifliche Feststellungen der Zulassungsbehörde über den jeweils gewählten Studienendpunkt teil. Lässt die Zulassungsbehörde ein Präparat zu, weil dieses anhand des gewählten Studienendpunkts seine Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit gegenüber der etablierten Standardtherapie belegt hat, wird damit zugleich festgestellt, dass der jeweilige Studienendpunkt Aussagen über das Vorliegen eines patientenrelevanten Effekts ermöglicht, sei es, weil a) der jeweils gewählte Parameter ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt ist oder aber b) zumindest als valider Surrogatparameter derartige Rückschlüsse auf einen patientenrelevanten Effekt erlaubt. Andernfalls hätte die Zulassungsbehörde das jeweilige Präparat nicht zulassen dürfen, denn ein Arzneimittel, das keinen patientenrelevanten Nutzen besitzt, darf von vornherein nicht zugelassen werden.</p> <p>Weiterhin ergibt sich aus der Zulassungsentscheidung zugleich, dass der jeweils gewählte Endpunkt eine quantifizierbare Aussage über den jeweiligen patientenrelevanten Effekt erlaubt. Lässt die Zulassungsbehörde ein Arzneimittel zu, weil anhand des gewählten Studienendpunkts die Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit des jeweiligen Präparats zur etablierten Standardtherapie gezeigt wurde, so liegt darin zugleich eine Feststellung über das Ausmaß aller negativen wie positiven patientenrelevanten Effekte auf Grundlage des jeweiligen Endpunkts. Denn ohne eine derartige Quantifizierbarkeit könnte die Zulassungsbehörde weder die Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit feststellen noch eine Abwägung aller aggregierten positiven wie negativen kausal begründeten Effekte eines Arzneimittels durchführen, die zur Zulassungsentscheidung notwendig ist.</p> <p>Der G-BA kann sich nicht über die – dieser Bewertung zugrundeliegenden – Annahmen der Zulassungsbehörde hinsichtlich der Validität</p>	<p>wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

und Patientenrelevanz des jeweils gewählten Studienendpunkts hinwegsetzen oder die grundsätzliche Quantifizierbarkeit der insoweit bestehenden patientenrelevante Effekte in Frage stellen. Andernfalls würden die für die Zulassungsentscheidung vorgreiflichen Feststellungen der Zulassungsbehörde in Frage gestellt.

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

So stellt sich das IQWiG auf den Standpunkt gestellt, dass es sich bei dem Parameter SVR nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern **lediglich um einen Surrogatparameter** handle, der wegen fehlender Validierungsstudien nicht formal validiert sei. Damit widerspricht das IQWiG allerdings im Ergebnis der Auffassung der EMA. Denn die EMA hat weder in den einschlägigen Richtlinien noch in den Zulassungen von Victrelis[®] und Incivo[®] den Endpunkt SVR als bloßen Surrogatparameter eingestuft; vielmehr lässt sich an den Ausführungen der EMA deutlich erkennen, dass sie die **Heilung von Hepatitis C** – die nach einhelliger Auffassung durch den Parameter SVR abgebildet wird – als **patientenrelevanten Endpunkt** qualifiziert. Wie sich auch aus § 5 Abs. 7 Nr. 1 AM-NutzenV ergibt, stellt die Heilung einer Krankheit jedoch keinen Surrogatparameter, sondern einen **(erheblichen) patientenrelevanten Gesichtspunkt** dar, der sich per se auf

die Morbidität des Patienten auswirkt:

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

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

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

Die signifikant höheren SVR-Raten von Victrelis® im Vergleich zu bisherigen Standardtherapie spiegeln zum anderen auch das **Ausmaß**

	<p>dieser therapeutischen Verbesserung (und damit des Zusatznutzens) wider ("wichtige Verbesserung", "großen Fortschritt"). Die EMA war bei der Nutzen-Risiko-Abwägung von Victrelis® denknotwendig auf eine Quantifizierung und Qualifizierung der Vor- und Nachteile dieses Präparats angewiesen, um zu einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung und somit zu einer Zulassung zu gelangen. Geht – wie vorliegend der Fall – aus den Zulassungsstudien die Überlegenheit des zugelassenen Arzneimittels anhand der SVR-Rate hervor, liegt darin zugleich eine Feststellung über das Ausmaß des Zusatznutzens.“ (Clifford Chance, 2011)</p> <p>Im Ergebnis ist also festzustellen, dass sich die postulierte Nicht-Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens nicht aufrecht erhalten lässt. Vielmehr machen es die dargelegten Argumente zwingend notwendig, den Zusatznutzen – gemessen in Unterschieden in den SVR-Raten zu quantifizieren.</p>	
<p>Janssen Cilag</p>	<p>Neue Daten zu SVR und weiteren Endpunkten</p> <p>Im Laufe des Dossierbewertungsprozesses sind, insbesondere im Rahmen der AASLD-Konferenz Anfang November 2011, neue Daten zum Zusammenhang zwischen SVR und weiteren patientenrelevanten Endpunkten präsentiert worden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht in der Bewertung von IQWiG berücksichtigt worden sind.</p> <p>Bedeutsam ist unter anderem die Arbeit von Cecil und Lavelle (2011). Cecil und Lavelle haben in der Zeit vom 11. Juli 1991 und 29. Sept 2010 insgesamt 1832 HCV-Patienten durchschnittlich 7,25 Jahre beobachtet (beobachtet ab Diagnose . In dieser Kohorte wurden sowohl unbehandelte Patienten (1247) als auch behandelte Patienten (585, davon erreichten 226 SVR und 359 kein SVR) betrachtet. In einer multivariaten Analyse</p>	

wurde ein erheblicher Einfluss von Erreichen von SVR auf das Überleben festgestellt (HR 0,32). In einer Kaplan-Meier-Analyse wurden Patienten mit SVR verglichen mit Patienten ohne SVR (Abbildung 1). Die Autoren gelangen zu dem Schluss, dass eine erfolgreiche antivirale Therapie (im Sinne Erreichen eines SVR) mit einem signifikant verbesserten Überleben verknüpft ist. Diese Studie ist insbesondere deshalb von Bedeutung als sie zusätzlich zu den von IQWiG festgestellten Studientypen (einarmige Nachbeobachtungen von Patienten mit SVR oder Vergleich von behandelten Patienten mit vs. behandelte Patienten ohne SVR) noch einen dritten Studientyp hinzufügt, nämlich den Vergleich von behandelten (mit/ohne SVR) und unbehandelten Patienten. Die Autoren weisen darauf hin, dass behandelte Patienten, deren Therapie gescheitert ist (kein SVR), eine ähnliche Überlebenschance haben wie unbehandelte Patienten.

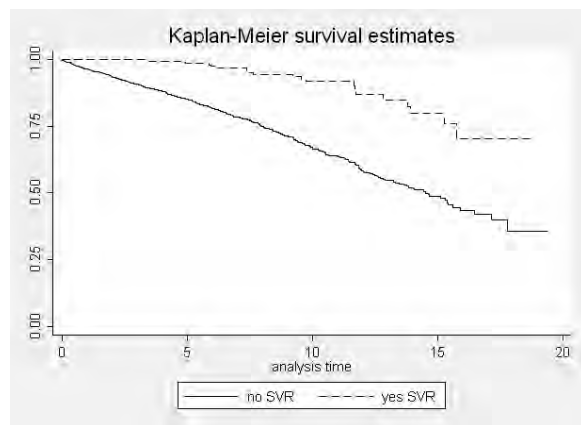


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Cecil / Lavelle (2011)

Ebenfalls Gesamtüberleben im Zusammenhang mit SVR betrachten **van der Meer et al (2011)**. Betrachtet wird eine multi-nationale multizentrische

	<p>Kohorte mit 529 Patienten (mediane Beobachtung 7,7 Jahre, Einschluss ab erster Interferon-basierter Behandlung in den Jahren 1990 bis 2003, bei Einschluss fortgeschrittene Fibrose). Die Studie schließt ausschließlich behandelte Patienten ein und vergleicht Patienten mit SVR (SVR) vs. Patienten ohne SVR (NR); es handelt sich also um eine weitere Studie mit einem von IQWiG bereits berücksichtigten Design. Allerdings wird in diesem Fall nicht nur das Auftreten von HCC betrachtet, sondern auch die Mortalität.</p> <p>191 Patienten (36,1%) haben SVR erreicht; 73,9% der Patienten haben nicht auf die Behandlung angesprochen.</p> <p>Folgende 10-Jahres-Raten von mit der Hepatitis C in Verknüpfung stehenden Ereignissen wurden beobachtet (95% CI):</p> <p>Leberversagen: SVR: 2,4% (0,0-5,2), NR: 31,7% (25,9-37,5)</p> <p>Hepatozelluläres Karzinom: SVR: 5,3% (0,9-9,7), NR: 23,1% (17,7-28,5)</p> <p>Leberbezogene Mortalität: SVR: 2,1% (0,0-4,5), NR: 27,5% (21,7-33,3)</p> <p>Gesamtmortalität: SVR: 9,8% (3,0-16,6), NR: 23,0% (17,6-28,4)</p> <p>Mittels einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen SVR und verbessertem Überleben gezeigt (Hazard Ratio NR vs. SVR 3,2, 1,6-6,1, $p < 0,001$) (vgl. Abbildung 2).</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

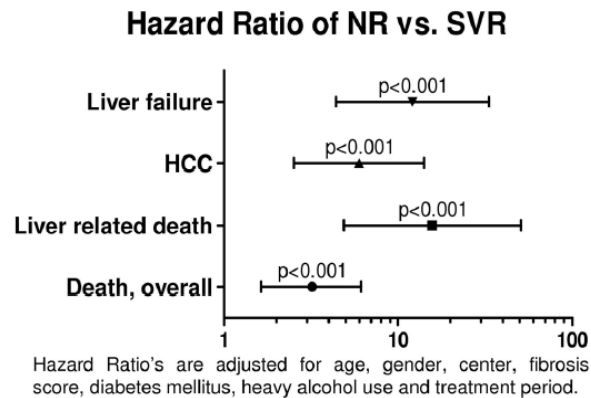


Abbildung 2: Ergebnisse von van der Meer et al (2011)

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

Beide Arbeiten, sowohl die von Cecil und Lavelle (2011) sowie von van der Meer et al (2011) erlauben es also die Aussagen von IQWiG zu erweitern. Insbesondere wird der von IQWiG schon bestätigte Effekt auf die Verminderung von HCC bestätigt. Zudem zeigt sich auch hier ein deutlicher Effekt auf die Gesamtmortalität. Insbesondere besteht auch aus die-

	ser Perspektive kein Grund, einen Effekt von Erreichen von SVR auf die Gesamtmortalität zu negieren.	
Janssen Cilag	<p>HCV/HIV-Koinfizierte</p> <p>Es fällt auf, dass im Bericht des IQWiG zu Boceprevir HCV/HIV-Koinfizierte nicht als eigenständige Patientengruppe ausgewiesen sind. Tatsächlich wird diese Gruppe aber beispielsweise in den Leitlinien als schwierig zu behandelnde Gruppe ausgewiesen (Sarrazin et al., 2010). Janssen Cilag hat sich im Dossier zum Wirkstoff Telaprevir ausführlich mit dieser Gruppe auseinandergesetzt und erwartet von IQWiG und Gemeinsamem Bundesausschuss Gleichbehandlung in Bezug auf diese Gruppe.</p>	Der G-BA stellt fest, dass für die Gruppe der Koinfizierten keine Daten vorliegen. Die daraus resultierende Unsicherheit fließt in die Bewertung des Ausmaß des Zusatznutzens ein.
Janssen Cilag	<p>Separate Betrachtung von therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten</p> <p>Auf S.47-48 äußert sich IQWiG (2011) zur Notwendigkeit einer separaten Betrachtung von therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten. IQWiG skizziert die Argumentation nur, insofern ist eine detaillierte Auseinandersetzung mit diesen Argumenten nur schwer möglich. Aus Sicht von Janssen Cilag übersehen die von IQWiG gemachten Aussagen potentielle Ähnlichkeiten zwischen der Population der Relaps-Patienten und therapienaiven Patienten, so dass eine pauschale Aussage für alle therapieerfahrenen Patienten hier als schwierig erscheint. Mit der Thematik haben sich jüngst Liu et al. (2011) sowie die EMA im European Public Assessment Report zu Telaprevir (EMA 2011) auseinandergesetzt. Janssen Cilag beschränkt sich hier auf diese Hinweise; die Thematik wird möglicherweise im Rahmen der Bewertung von Telaprevir genauer zu diskutieren sein.</p>	

<p>Janssen Cilag</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse von Boceprevir</p> <p>IQWiG beschränkt sich bei der Bewertung von unerwünschten Ereignissen von Boceprevir auf einige wenige ausgewählte Ereignisse, ohne hier eine klare Rationale anzugeben. In den Publikationen zu den beiden betrachteten klinischen Studien Sprint 2 und Respond 2 werden allerdings noch bei weiteren unerwünschten Ereignissen signifikante Ergebnisse berichtet. Bacon et al., 2011 berichten signifikante Unterschiede zwischen Boceprevir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Anämie, Hauttrockenheit, Dysgeusie und Rash. Poordad et al., 2011 weisen auf signifikante Unterschiede in Anämie und Dysgeusie hin.</p> <p>Zudem wird unter anderem bei der Diskussion der Nebenwirkungen auf S. 23-24 vernachlässigt, dass in beiden Boceprevir-Studie in den Boceprevir-Armen eine deutlich höhere Nutzung von Erythropoietin bestand als im Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. So berichten Poordad et al., 2011, einen Erythropoietin-Gebrauch von jeweils 43% in den Boceprevir-Armen, während im Arm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 24% der Patienten Erythropoietin nutzen ($p < 0,001$). Bei Bacon et al. 2011 haben in den Boceprevir-Armen 46% bzw. 41% der Patienten Erythropoietin genutzt im Vergleich zu 21% im Kontrollarm ($p < 0,001$, $p = 0,003$). Eine Auseinandersetzung mit dieser Tatsache fehlt in der IQWiG-Bewertung. Sie hat relevante Auswirkung auf die Einschätzung der beobachteten Unterschiede in Bezug auf Anämie und damit auf den Zusatznutzen.</p>	<p>Zur Bewertung der Anämien siehe Stellungnahme zu MSD</p>
<p>Janssen Cilag</p>	<p>Patientenzahlen</p> <p>Janssen Cilag stimmt den Ausführungen des IQWiG (2011) zu, wonach die tatsächlich Zahl der jährlich zu behandelnden Patienten in den nächsten Jahren um das 2- bis 4-fache höher sein wird als die Schätzungen im Dossier zu Boceprevir. Janssen Cilag verweist hier auf die im Dossier zu</p>	<p>Zur Bewertung der Patientenzahlen siehe Stellungnahme zur AkdÄ</p>

	Telaprevir dem GBA vorgelegten Berechnungen. Aus Sicht von Janssen Cilag ist es erforderlich, die Patientenzahlen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 unter Berücksichtigung der Ausführungen sowohl im Dossier zu Boceprevir als auch im Dossier zu Telaprevir festzulegen.	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Janssen Cilag	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Referenzen:

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

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

Bruno S et al. 2007, Sustained Virological Response to Interferon-alfa Is Associated with Improved Outcome in HCV-related Cirrhosis: A Retrospective Study, Hepatology 45, 579-587.

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

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

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

EMA 2011, Assessment report Incivo, 2011.

IQWiG 2011, Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Bericht – Nr. 107, Version 1.0, Stand: 29.11.2011

Liu J. et al. 2011, Response Guided Telaprevir Therapy in Prior Relapsers?: The Role of Bridging Data from Previously Treated and Untreated Subjects, Abstract #933, AASLD 2011 Annual Meeting

Pearlman BL, Traub N 2011, Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and so Much More, *Clinical Infectious Diseases* 52, 889-900

Poordad F et al. 2011, Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection, *New England Journal of Medicine* 364, 1195-1206.

Sarrazin C. et al. 2010. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*, 48, 289-351 Veldt et al. 2004, Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy, *Gut* 53, 1504-1508

Van der Meer AJ et al. 2011, Sustained virological response improves overall survival in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis, Abstract # 165, AASLD 2011 Annual meeting.

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

5.11 Novartis Pharma GmbH

Datum	21.12.2011
Stellungnahme zu	IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 107 Boceprevir Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Version 1.0 (vom 29.11.2011)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Präambel:

Am 01.12.2011 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Jahr 2011 Nr. 107) zur Dossierbewertung von Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	<p>(HCC) zu verlagern, wie durch das IQWiG vorgeschlagen.</p> <p>Übereinstimmend mit den Vorgaben von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), dem Robert Koch-Institut und der Fachgesellschaft unterstützt Novartis den Standpunkt, dass eine Elimination des HCV-Virus eine Heilung impliziert.</p> <p>Die Position des IQWiG, SVR als einen HCC-Surrogatparameter zu interpretieren und nicht als relevanten Heilungsendpunkt anzuerkennen, stellt das Recht der betroffenen Patienten in Frage, von HCV geheilt zu werden.</p>	
Novartis Pharma GmbH	<p>Hepatozelluläres Karzinom als Studienendpunkt in der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion</p> <p>Das IQWiG stellt in seinem Bericht (Nr. 107) zur Dossierbewertung von Boceprevir fest, dass als patientenrelevanter Endpunkt in der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion das HCC heranzuziehen ist.</p> <p>Die Bewertung der Morbidität im Hinblick auf SVR allein auf den Endpunkt Hepatozelluläres Karzinom abzustellen, ignoriert, dass ein Patient bereits Jahre zuvor unter schweren Symptomen und Folgeerkrankungen seiner chronischen Hepatitis-C-Infektion leidet: Die Leberzirrhose kann mit der Abnahme der allgemeinen Leistungsfähigkeit bis hin zur Arbeitsunfähigkeit, mit der hepatischen Enzephalopathie, Aszites, akutem Leberversagen und mit Ösophagusvarizen und der Folge von oberen gastrointestinalen Blutungen einhergehen (9). Das Fortschreiten der Erkrankung zu diesen schwerwiegenden möglichen Folgekomplikationen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion wird ebenfalls durch das</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) gesenkt.

Bei der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion handelt es sich um eine langsam fortschreitende Erkrankung: Nach 20 Jahren entwickeln 20-30 % der Patienten eine Leberzirrhose. Diese Patienten haben ein Risiko von 10 % in den nächsten 5 Jahren an einem HCC zu erkranken (10). Die Inzidenz eines HCC entspricht demnach circa 2-3 %, woraus sich ableiten lässt, dass eine Studie mit dem vom IQWiG benannten Endpunkt eine hohe Fallzahl bzw. Studienpopulation und eine Laufzeit von 20-25 Jahren benötigen würde, um ein statistisch signifikantes Ergebnis unter Therapie belegen zu können.

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

Ein weiterer Aspekt, der im Hinblick auf den geforderten Endpunkt HCC in Betracht gezogen werden muss, ist die Möglichkeit der Operationalisierung in den Studien:

Die primäre Diagnostik umfasst bildgebende Verfahren, Bestimmung der Alphafetoprotein-Serumkonzentration, sowie die

	<p>Biopsie. Die Bestimmung der Alphafetoprotein-Serumkonzentration und die Ultraschographie zeigen eine geringe Sensitivität (25–65 % bzw. 65 %) und können daher nicht zur alleinigen Diagnostik des HCC herangezogen werden. Die Computertomographie (CT) sowie die Magnetresonanztomographie (MRT) werden nicht empfohlen, da die Sensitivität, Spezifität, sowie die positiven und negativen prädikativen Werte nicht bekannt sind und die Anwendung mit hohen Kosten sowie möglichem gesundheitlichen Schaden einhergeht (13). Eine regelmäßige Biopsie ist für die eingeschlossenen Patienten unzumutbar und unethisch und würde daher nicht von einer Ethikkommission bewilligt werden.</p> <p>Der vom IQWiG für einen Beleg geforderte Endpunkt Auftreten eines HCC ist somit zurückzuweisen, da die erforderliche Studiendauer und damit die Belastung der Patienten erheblich wären und die adäquate Operationalisierung des Endpunktes aus ethischen Gründen fraglich ist.</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. Z Gastroenterol 2010 Feb;48(2):289-351.
- (2) Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Hepatitis C. Robert-Koch-Institut, Statistisches Bundesamt, editors. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 15.
- (3) Reimer J, Hueppe D, Sandow P, Naumann U, Goelz J, Christensen S, et al. Longterm benefits of sustained virological response (SVR) in patients with chronic Hepatitis C (CHC) virus infection: The German LOTUS EASL 2011 - Poster-Präsentation. <http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract274.htm> 2011

- (4) Morisco F, Stroffolini T, Granata R, Donnarumma L, Guarino M, Caporaso N. Long-term clinical, biochemical and virological outcomes after successful HCV-therapy EASL 2011 - Poster-Präsentation. <http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract263.htm> 2011
- (5) Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen (Biostoffverordnung - BioStoffV) - Zuletzt geändert durch Art. 3 V v. 18.12.2008 I 2768. Bundesgesetzblatt Teil I 1999 1999 Jan 27.
- (6) TRBA 250. Bundesarbeitsblatt 7-2006, S 193 2006 Jul.
- (7) Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Handlungsanleitung für die arbeitsmedizinische Versorgung nach dem Berufsgenossenschaftlichen Grundsatz G42 "Tätigkeiten mit Infektionsgefährdung". BGI/GUV-I 504-42 2010 Feb.
- (8) Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur Prävention der nosokomialen Übertragung von Hepatitis B Virus (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) durch im Gesundheitswesen Tätige. Lengerich: Papst Science Publishers 2007 Jul;139-47.
- (9) Hahn J-M. Checkliste Innere Medizin. Thieme Georg Verlag; 1997.
- (10) European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C. Doc Ref EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 2008 Apr 24.
- (11) Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2010 Mar;8(3):280-8, 288.
- (12) Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2010 Feb;8(2):192-9.
- (13) El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2011 Sep 22;365(12):1118-27.

5.12 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22.12.2011
Stellungnahme zu	Boceprevir/Victrelis
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellung-nehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	<p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung von Boceprevir durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Da BI in derselben Indikation die Zulassung eines Wirkstoffs mit einem vergleichbaren Wirkmechanismus wie Boceprevir anstrebt, ist unser Unternehmen mittelbar von der Nutzenbewertung von Boceprevir betroffen und somit nach unserer Auffassung Stellungnahme-berechtigt.</p> <p>Das IQWiG betrachtet das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC), einem Morbiditätsendpunkt für die Indikationsgruppen therapienaiv/ohne Zirrhose sowie therapieerfahren/ohne Zirrhose. Für das IQWiG ist SVR folglich ein „Endpunkt, der einen anderen (hier patientenrelevanten) Endpunkt ersetzen soll“ (S. 53). Da das IQWiG SVR jedoch nur als Surrogat betrachtet, bewertet es das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar.</p> <p>Wir stimmen mit dem pharmazeutischen Unternehmen (pU), welches das Dossier eingereicht hat, darin überein, dass SVR kein Surrogat, sondern ein eigenständiger patientenrelevanter</p>	Zur Bewertung der SVR siehe Stellungnahme zu MSD

Endpunkt ist, der mit Heilung gleichgesetzt werden kann: Bislang existiert von Seiten des GBA (Verfahrensordnung) [1] bzw. IQWiG (Allgemeine Methoden, Version 4.0) [2] keine Vorgabe, wie im Prozess der Nutzenbewertung bei chronischen Erkrankungen eine Heilung wissenschaftlich zu belegen ist. Eine Operationalisierung ausschließlich über den Parameter Mortalität, wie bei der frühen Nutzenbewertung von Ticagrelor erfolgt (siehe S.86, [7]), ist bei Erkrankungen, die vielfach nicht zum Tode führen, nicht zielführend. Eine chronische HCV-Infektion verläuft in aller Regel weitgehend symptomfrei, solange noch keine Langzeitkomplikationen aufgetreten sind. Daher lässt sich in dieser Phase eine Heilung nicht am Erreichen eines symptomfreien Zustands festmachen. Im Fall einer Infektionskrankheit ist allgemein etabliert, dass die Elimination des krankheitsauslösenden Erregers elementarer Bestandteil einer Ausheilung ist. Die erfolgreiche Elimination des Hepatitis C Virus, die auch lang nach Ende der antiviralen Therapie Bestand hat (langfristiges virologisches Ansprechen, also SVR), ist hier der geeignete Beleg für die Ausheilung. Dies ist klar zu unterscheiden beispielsweise von einer Verbesserung der Lungenfunktion bei einer chronischen Atemwegserkrankung (z.B. COPD), bei der nicht damit zu rechnen ist, dass eine zeitlich befristete Therapie mit einem Bronchodilatator zu einer dauerhaften Ausheilung führt: Nach Absetzen der Medikation wird sich die Lungenfunktion des Patienten im Allgemeinen rasch wieder verschlechtern.

Neben der medizinischen Fachwelt, sehen auch die Zulassungsbehörden und die Leitlinien der Fachgesellschaften SVR als einen patientenrelevanten Endpunkt an und setzen ihn mit der Heilung der Erkrankung gleich (siehe S.24-32 Modul 4 des

	<p>pU).</p> <p>Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung § 5 Absatz 7 [3] liegt bei Heilung ein erheblicher Zusatznutzen vor: <i>„Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“</i></p> <p>Auch § 5 (7) des 5. Kapitels der Verfahrensordnung „Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ [1] besagt, dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 23 Absatz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses.</p> <p>Die Weltgesundheitsorganisation WHO bezeichnet in ihrem Fact Sheet No. 164 (Stand Juni 2011) [4] die Hepatitis C-Infektion als heilbare Erkrankung und nimmt dabei explizit Bezug auf die neuen direkt antiviral wirksamen Arzneimittel: <i>„HCV infection is</i></p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

curable using increasingly effective antivirals.“

Auch die deutschen medizinischen Fachgesellschaften setzen in ihrer aktuellen Hepatitis C-Leitlinie die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum mit der Ausheilung der Erkrankung gleich [5].

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

Aber selbst, wenn SVR nach Auffassung des IQWiG ein Surrogat darstellt, ist dieses als ausreichend valide für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu betrachten. Bucher (2008) [6] hat sich mit Nutzen und Grenzen von Studien mit

Surrogatendpunkten für die klinische Entscheidungsfindung auseinander gesetzt. In dieser Arbeit wird ein kritischer Umgang mit Surrogatparametern angemahnt. Explizit werden allerdings als Beispiele für valide Surrogatparameter die HI-Viruslast bzw. die CD₄-Zellzahl im Rahmen einer HIV-Infektion genannt. Lt. Bucher war „*die Entscheidung der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration), neue antiretrovirale Medikamente aufgrund ihres Wirkungseffektes auf die Surrogatendpunkte CD4-Zellzahl und HI-Viruszelllast zuzulassen, richtungsweisend und rettete Tausende von Patienten vor AIDS oder Tod.*“ Die Parallelität zum Endpunkt SVR bei der Hepatitis C-Infektion ist unverkennbar, wobei bei Hepatitis C die Viruslast nicht nur reduziert wird, sondern das Virus sogar komplett eliminiert wird.

Wenn man SVR als patientenrelevanten Endpunkt anerkennt und mit Heilung gleichsetzt, dann lässt sich auch der Zusatznutzen quantifizieren. Nach den bisher angewandten und veröffentlichten Kriterien des IQWiG (siehe Tabelle 32, Ticagrelor-Nutzenbewertung) [7] müsste Boceprevir sowohl für therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose ein erheblicher Zusatznutzen attestiert werden, wenn die gleichen Kriterien wie für Überlebenszeit, schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen oder die Lebensqualität betrachtet würden. Dies lässt sich beispielsweise daraus ableiten, dass die oberen Konfidenzintervallgrenzen des relativen Risikos keine SVR zu erreichen mit 0,69 (therapienaive Patienten) und 0,65 (therapieerfahrene Patienten) jeweils unterhalb der Grenze von 0,75 liegen, die vom IQWiG propagiert wird. Dies wird in der Bewertung des IQWiG aber nicht erwähnt.

Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V. http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3025/2011_Kapitel%205%20VerfO_zweiseitig.pdf (Letzter Zugriff: 20.12.2011)
- [2] IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (Letzter Zugriff: 20.12.2011)
- [3] Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324). <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> (Letzter Zugriff: 21.12.2011)
- [4] WHO. Fact Sheet No. 164 (Stand Juni 2011). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (Letzter Zugriff 15.12.2011)
- [5] Sarrazin et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289-351
- [6] Bucher HC. Studien mit Surrogatendpunkten. Internist 2008; 49: 681-687
- [7] IQWiG. IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 96, Ticagrelor –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (Letzter Zugriff: 20.12.2011)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Keine Anmerkungen	

5.13 Abbott GmbH & Co. KG

Datum	<< 22.12.2011 >>
Stellungnahme zu	<< Boceprevir/Victrelis >>
Stellungnahme von	<< Abbott GmbH & Co. KG >>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbott GmbH & Co. KG	<p>Wir begrüßen, dass mit dem Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ein Surrogatparameter Eingang in diese Nutzenbewertung gefunden hat:</p> <p>Es ist unstrittig, dass die Erkrankung Hepatitis C durch das entsprechende Virus ausgelöst wird, und der Nachweis der Erkrankung und deren grundsätzliche Behandlungsbedürftigkeit durch das Vorhandensein dieses Virus erbracht wird. Folgerichtig ist auch die Nichtnachweisbarkeit dieses Virus im zeitlichen Zusammenhang mit einer Therapie als wesentliches Bewertungskriterium für deren Effizienz zu werten. Einige der epochalen Fortschritte der Medizin wurden bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten erreicht. Wie im vorliegenden Falle der Hepatitis C gelang dies in vielen Fällen erst durch die vollständige Elimination der Krankheitserreger aus dem Körper durch geeignete Pharmakotherapeutika.</p> <p>Daher ist es bedauerlich, dass das IQWiG in seiner Bewertung die SVR nicht als eigenen patientenrelevanten Endpunkt akzeptiert, sondern nur als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Hepatozelluläres Karzinom (HCC).</p> <p>Der Verweis auf das Fehlen einer formalen Validierung des Endpunkts SVR als Begründung für die eingeschränkte Tauglichkeit als patientenrelevantem Endpunkt ist vor dem Hintergrund des Virus als pathogenetischem Prinzip der zu Grunde</p>	<p>Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. Der Zusatznutzen wäre damit grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Im vorliegenden Fall ist jedoch zu beachten, dass in den Patientengruppen der therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, für die jeweils ein Zusatznutzen festgestellt wurde, auch die Gruppen der Patienten mit Zirrhose und der Patienten mit Koinfektionen enthalten sind. In der Patientengruppe der Therapieerfahrenen ist zudem die Gruppe der Null-Responder mit erfasst. Für diese Patientengruppen mit Zirrhose und Null-Responder liegen keine ausreichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für die Gruppe der Koinfizierten liegen keine Daten vor. Für diese Patientengruppen können daher keine sicheren Aussagen zum primären Endpunkt SVR gemacht werden.</p> <p>Diese Unsicherheit in den Daten ist auch von der Zulassungsbehörde festgestellt worden. Die European</p>

	<p>liegenden Erkrankung ebenso verwunderlich wie der Malus, dass die Validität lediglich auf Daten aus Beobachtungsstudien beruhe.</p> <p>Hier steht ein methodisches Dogma über den Grundsätzen der Logik und dem medizinischen Sachverstand, was letztlich in der Bewertung das Patienteninteresse nach adäquater Teilhabe am therapeutischen Fortschritt gefährdet.</p> <p>Wir sind der Ansicht, dass die SVR im Interesse der betroffenen Patienten der beste verfügbare Parameter zur Messung des Patientennutzens bei der chronischen Hepatitis C-Erkrankung ist. Nachfolgend machen wir daher einen Vorschlag zur Quantifizierbarkeit dieses Parameters auf Basis der Literatur, aus der sich eine abweichende Klassifizierung des Zusatznutzens ergeben würde..</p>	<p>Medicines Agency (EMA) stellt im EPAR zu Victrelis® (CHMP assessment report (S. 115); 26. Mai 2011) fest, dass die Patientengruppe der Null-Responder von Boceprevir profitieren könnte, aber der Benefit anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig quantifizierbar ist. Auch bei den Patienten mit Leberzirrhose wird sowohl im EPAR als auch in der Fachinformation von Victrelis® darauf hingewiesen, dass der Anteil dieser Patientengruppe in den Zulassungsstudien begrenzt war.</p> <p>Weiterhin muss den positiven Nutzenaspekten von Boceprevir das Schadenspotential gegenübergestellt werden. Sowohl für therapieerfahrene als auch für therapie-naive Patienten liegt ein signifikant häufigeres Auftreten von Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir vor. In den Zulassungsstudien mit Boceprevir wurden signifikant häufiger Erythropoese stimulierende Wirkstoffe (ESA) eingesetzt. ESA sind für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. Inwieweit Anämien unter der Behandlung mit Boceprevir ohne die Gabe von ESA häufiger oder schwerwiegender auftreten, oder durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis beherrschbar sind, kann aus den vorliegenden Studiendaten nicht abgeleitet wer-</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
22, 8-12		<p>Anmerkung:</p> <p>In diesem Absatz wird dargelegt, dass SVR als nicht formal validiertes Surrogat betrachtet und daher eine erhöhte Unsicherheit der Ergebnisse vermutet wird, weshalb der unter Verwendung der SVR ermittelte Zusatznutzen als „nicht quantifizierbar“ eingestuft wird. Diese Entscheidung ist nicht</p>	

	<p>nachvollziehbar. Die angegebenen Literaturstellen im Dossier A11-17 (10. Singal et al, 11. Morgan et al, 12. Bruno et al, 13. Backus et al) und eine weitere Quelle Velosa et al. erlauben eine Quantifizierung des Effektes. Das signifikante Effektmaß ist unterschiedlich stark ausgeprägt, je nachdem, welche Studien herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Dieser erhöhten Unsicherheit wird bereits durch die Einstufung zum Ausmaß des Zusatznutzens (nicht quantifizierbar) Rechnung getragen</p> <p>Es liegen Daten aus 4 Beobachtungsstudien mit einer Beobachtungsdauer zwischen 5 und 15 Jahren für Mortalität vor. Die eingeschlossenen Patientenzahlen liegen zwischen ca. 100 und 30000. Die ermittelten Mean und oberen 95% KI-Grenzen für das relative Risiko liegen zwischen 0.58 und 0.83 für den Mean und zwischen 0.69 und 0.88 für die obere 95% KI-Grenze. Aufgrund der Qualität der vorliegenden Studien und der hohen Patientenzahlen (1 Studie ist eine Meta-Analyse mit 5 Studien) wird die Einstufung der Wahrscheinlichkeit „Beleg“ vorgenommen. Zur Morbidität (HCC) liegen Daten aus 2 Beobachtungsstudien mit 450 und 130 Patienten vor. Die ermittelten Mean und oberen 95% KI-Grenzen für das relative Risiko für HCC liegen zwischen 0.60 und 0.68 für den Mean und zwischen 0.78 und 0.83 für die obere 95% KI-Grenze. Aufgrund der geringen Anzahl von Studien und der geringen Anzahl von Patienten wird die Einstufung der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ vorgenommen.</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>25</p> <p>Tabelle 10</p> <p>Zeile Mortalität</p> <p>Spalte Effektschätzer</p>	<p>Anmerkung:</p> <table border="1" data-bbox="405 296 1178 507"> <tr> <td></td> <td>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a</td> <td>Ableitung des Ausmaßes^b</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Gesamt mortalität</td> <td>RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195</td> <td>Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.</td> </tr> </table> <p>Über den Surrogat-Parameter SVR ist der Effekt auf die Mortalität durch Verfahren der indirekten Meta-Analyse mit der Monte-Carlo-Simulations-Methode zu ermitteln. Unter der Annahme des binomial verteilten Outcomes (SVR ja/nein; Mortalität; leberbezogene Mortalität) wurden die Ergebnisse für jede Studie mit 100000 Iterationen und den zugrundeliegenden Patientenzahlen ermittelt. Für die Verwendung der Ergebnisse aus der MA von Singal et al. wurden die Simulationen unter der Annahme einer Lognormalverteilung des RR ermittelt. Im folgenden werden die einbezogenen Datenquellen angegeben und die Ergebnisse der MA angegeben.</p> <p>Velosa et al 2011:</p>		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	Mortalität			Gesamt mortalität	RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.	
	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b									
Mortalität											
Gesamt mortalität	RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.									

Table 2 Clinical outcomes according to response to treatment

Characteristic	All patients (n = 130)	Patients with SVR (n = 39)	Patients without SVR (n = 91)	P-value
HCC, n (%)	21 (16)	1 (3)	20 (22)	0.004
OLT, n (%)	12 (9)	1 (3)	11 (12)	0.104
Liver-related death, n (%)	15 (14)	0 (0)	15 (21)	0.002
Any event, n (%)	36 (31)	2 (6)	34 (43)	<0.001

HCC hepatocellular carcinoma, SVR sustained virological response, OLT orthotopic liver transplantation

Es wurde kein leberbezogener Todesfall beobachtet. Aus methodischen Gründen kann deshalb kein RR für die leberbezogene Mortalität berechnet werden.

Bruno et al 2007:

Table 2. Number and Rate of Events Developed During Follow-up in 883 Patients with HCV-Related Histologically Proven Cirrhosis Stratified According to Response to IFN

Strata	Number of Patients	Person- Years	Number of Event	Rate/100 Person Years (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)	P Value*
Liver-related complications**						
non-SVR	759	5,703	107	1.86 (1.54-2.27)	n.s.	<0.001
SVR	124	1,061	0	0 (0-0.35)		
HCC						
non-SVR	759	5,805	122	2.10 (1.75-2.51)	3.12 (1.42-6.88)	<0.001
SVR	124	1,055	7	0.66 (0.27-1.67)		
Liver-related mortality**						
non-SVR	728	5,781	82	1.44 (0.14-1.78)	7.59 (1.84-31.29)	<0.001
SVR	120	1,019	2	0.19 (0.02-0.71)		
Non liver-related mortality						
non-SVR	759	6,004	31	0.52 (0.35-0.73)	1.28 (0.44-3.68)	0.2
SVR	124	1,077	4	0.37 (0.11-0.96)		

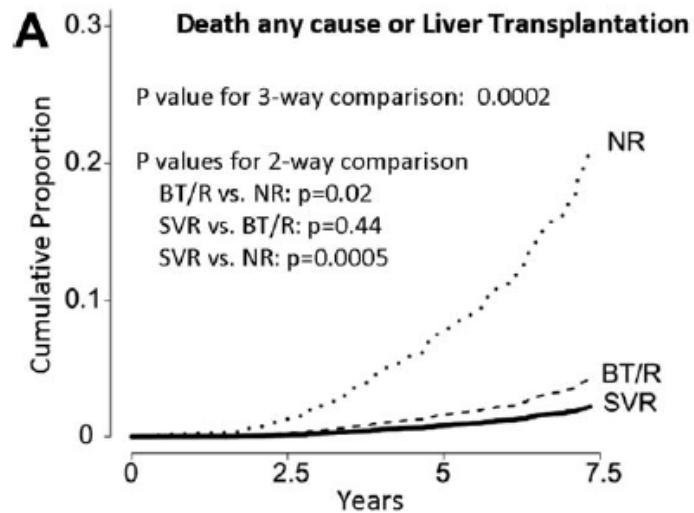
Abbreviations: SVR, sustained virological response; n.s., not applicable.
*By log-rank test. **Patients who died of non liver-related causes were excluded.

Nach Bruno et al. beträgt das RR für Patienten mit SVR nach 14.4 Jahren für leberbezogene Mortalität 0.13 mit einer obe-

ren 95% KI-Grenze von 0.54.

Ergebnis der Meta-Analyse für Sprint-2:
RR Leberbezogene Mortalität
Mean: 0.68; 95% KI-Intervall: [0.54;0.81]

Morgan et al. 2011:



Nach Morgan et al. beträgt das RR für OS bei Patienten mit SVR nach 7.5 Jahren 0.18 mit einer oberen 95% KI-Grenze von 0.57

Ergebnis der Meta-Analyse für Sprint-2:
RR Gesamt-Mortalität

Mean: 0.70; 95% KI-Intervall: [0.56;0.83]

RR Gesamt-Mortalität und orthotope Lebertransplantation
 Mean: 0.67; 95% KI-Intervall: [0.56;0.78]

Singal et al. 2010

C

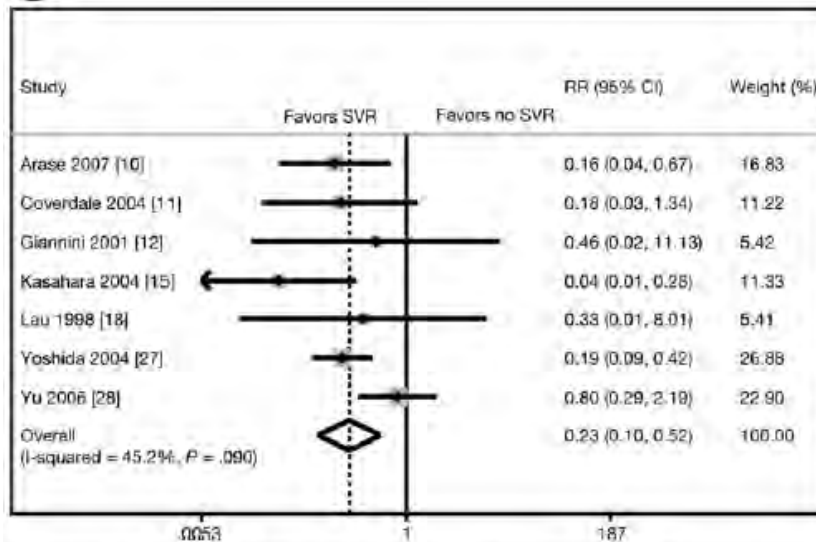


Figure 1. Liver-related mortality rates. (A) Annual liver-related mortality rate versus liver-related mortality rate in treatment failures for HCV patients with or without achieving SVR versus treatment failures among HCV patients with all stages of fibrosis or versus treatment failures among HCV patients with advanced fibrosis or

Nach Singal et al. beträgt das RR für leberassoziierte Mortalität für Patienten aller Fibrosestadien 0.23 mit einer oberen

95% KI Grenze von 0.52 und für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose 0.13 mit einer oberen 95% KI Grenze von 0.29

Ergebnis der Meta-Analyse für Sprint-2:
 RR Leberbezogene-Mortalität
 Mean: 0.73, 95% KI-Intervall: [0.62;0.86]

Backus et al. 2011:

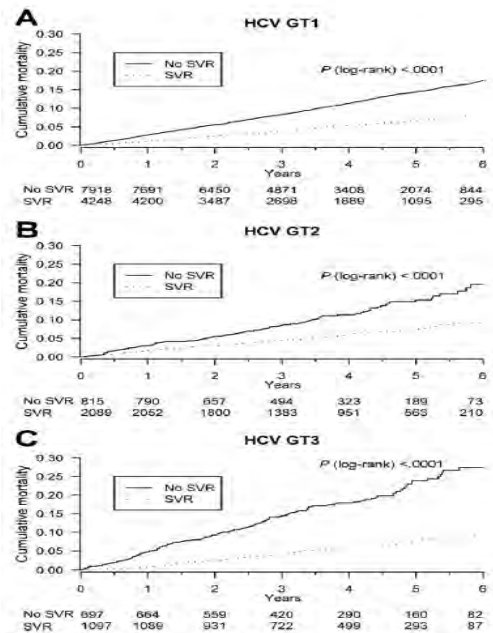


Figure 1. Cumulative mortality for nonresponders (no SVR) and responders (SVR) with number at risk: (A) GT1, (B) GT2, and (C) GT3.

Nach Backus et al beträgt das RR für OS für Patienten mit SVR und GT1 nach 5 Jahren 0.47 mit einer oberen 95% KI

	<p>Grenze von 0.53; für Patienten mit SVR und GT2 nach 5 Jahren 0.46 mit einer oberen 95% KI Grenze von 0.57; für Patienten mit SVR und GT3 nach 5 Jahren 0.33 mit einer oberen 95% KI Grenze von 0.42</p> <p>Ergebnis der Meta-Analyse für Sprint-2: RR Gesamt-Mortalität für Genotype 1 Mean: 0.83, 95% KI-Intervall: [0.78;0.88]</p> <p>RR Gesamt-Mortalität für Genotype 2 Mean: 0.83, 95% KI-Intervall: [0.77;0.88]</p> <p>RR Gesamt-Mortalität für Genotype 3 Mean: 0.64, 95% KI-Intervall: [0.56;0.73]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195</p> <p>Gesamt-Mortalität:</p> <p>RR 0.83 [0.78; 0.88] RR 0.83 [0.77; 0.88] RR 0.64 [0.56; 0.73] RR 0.70 [0.56; 0.83]</p> <p>Gesamt-Mortalität plus orthotope Lebertransplantation</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		RR 0.67 [0.56; 0.78] Leberbezogene Mortalität RR 0.73 [0.62; 0.86] RR 0.68 [0.54; 0.81] Wahrscheinlichkeit: Beleg										
25 Tabelle 10 Zeile Mortalität Spalte Ableitung des Ausmaßes		Anmerkung: <table border="1" data-bbox="405 596 1178 804"> <thead> <tr> <th></th> <th>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit*</th> <th>Ableitung des Ausmaßes^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Gesamt mortalität</td> <td>RR 0.25 [0.03; 2.20] <1 % vs. 1 % p = 0,195</td> <td>Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.</td> </tr> </tbody> </table> Vorgeschlagene Änderung: Würde man unter Zugrundelegung der von IQWiG in der Ticagrelor Nutzenbewertung verwendeten Grenzen und vorgenommenen Einstufung zur Klassifizierung des Zusatznutzens dieselben Maßstäbe verwenden, ergäbe sich folgende Einschätzung des Effektausmaßes: Zusatznutzen größerer Schaden nicht belegt Ausmaß: beträchtlich bis erheblich		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit*	Ableitung des Ausmaßes ^b	Mortalität			Gesamt mortalität	RR 0.25 [0.03; 2.20] <1 % vs. 1 % p = 0,195	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.	
	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit*	Ableitung des Ausmaßes ^b										
Mortalität												
Gesamt mortalität	RR 0.25 [0.03; 2.20] <1 % vs. 1 % p = 0,195	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.										
25		Anmerkung:										

Tabelle 10		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
	Mortalität		
	Gesamt mortalität	RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
	Morbidität		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.	
Zeile Morbidität	<p>Über den Surrogat-Parameter SVR ist der Effekt auf die Morbidität (HCC) durch Verfahren der indirekten Meta-Analyse mit der Monte-Carlo-Simulations-Methode zu ermitteln. Unter der Annahme des binomial verteilten Outcomes (SVR ja/nein; HCC ja/nein) wurden die Ergebnisse für jede Studie mit 100000 Iterationen und den zugrundeliegenden Patientenzahlen ermittelt. Im folgenden werden die einbezogenen Datenquellen angegeben und die Ergebnisse der MA angegeben.</p> <p>Velosa et al 2011:</p>		
Spalte Effektschätzer			

Table 2 Clinical outcomes according to response to treatment

Characteristic	All patients (n = 130)	Patients with SVR (n = 39)	Patients without SVR (n = 91)	P-value
HCC, n (%)	21 (16)	1 (3)	20 (22)	0.004
OLT, n (%)	12 (9)	1 (3)	11 (12)	0.104
Liver-related death, n (%)	15 (14)	0 (0)	15 (21)	0.002
Any event, n (%)	36 (31)	2 (6)	34 (43)	<0.001

HCC hepatocellular carcinoma, *SVR* sustained virological response, *OLT* orthotopic liver transplantation

Es wurde in 3% ein HCC bei SVR-Gruppe beobachtet und in 22% bei der nonSVR-Gruppe.

Ergebnis der Meta-Analyse für Sprint-2:

RR HCC

Mean: 0.66, 95% KI-Intervall: [0.52;0.82]

Morgan et al. 2011:

Nach Morgan et al. beträgt das Risiko für HCC 1.4% in der SVR-Gruppe und 9.1% in der non-SVR-Gruppe nach 7.5 Jahren.

Ergebnis der Meta-Analyse für Sprint-2:

RR HCC

Mean: 0.68, 95% KI-Intervall: [0.55;0.83]

		<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Morbidität HCC RR 0.68 [0.55; 0.83] RR 0.66 [0.52; 0.82]</p> <p>Nicht quantifizierbar.</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>																
<p>25</p> <p>Tabelle 10</p> <p>Zeile Morbidität</p> <p>Spalte Ableitung des Ausmaßes</p>		<p>Anmerkung:</p> <table border="1" data-bbox="405 663 1178 995"> <thead> <tr> <th></th> <th>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a</th> <th>Ableitung des Ausmaßes^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Gesamtmortalität</td> <td>RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195</td> <td>Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Morbidität</td> </tr> <tr> <td>HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR^c</td> <td>Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> <td>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Würde man unter Zugrundelegung der von IQWiG in der Ticagrelor Nutzenbewertung verwendeten Grenzen und vorgenommenen Einstufung zur Klassifizierung des Zusatznutzens dieselben Maßstäbe verwenden, ergäbe sich folgende Einschätzung des Effektausmasses:</p>		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	Mortalität			Gesamtmortalität	RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.	Morbidität			HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.	
	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b																
Mortalität																		
Gesamtmortalität	RR 0,25 [0,03; 2,20] <1 % vs. 1 % p = 0,195	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.																
Morbidität																		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.																

		Zusatznutzen, Ausmaß: Nicht quantifizierbar beträchtlich										
28		Anmerkung:										
Tabelle 12		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisan teil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a</td> <td>Ableitung des Ausmaßes^b</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Gesamt mortalität</td> <td>Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595</td> <td>Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.</td> </tr> </table>		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisan teil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	Mortalität			Gesamt mortalität	Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.	
	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisan teil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b										
Mortalität												
Gesamt mortalität	Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.										
Zeile Mortalität												
Spalte Effektschätzer		<p>Über den Surrogat-Parameter SVR ist der Effekt auf die Mortalität durch Verfahren der indirekten Meta-Analyse mit der Monte-Carlo-Simulations-Methode zu ermitteln. Unter der Annahme des binomial verteilten Outcomes (SVR ja/nein; Mortalität; leberbezogene Mortalität) wurden die Ergebnisse für jede Studie mit 100000 Iterationen und den zugrundeliegenden Patientenzahlen ermittelt. Für die Verwendung der Ergebnisse aus der MA von Singal et al. wurden die Simulationen unter der Annahme einer Lognormalverteilung des RR ermittelt. Im folgenden werden die einbezogenen Datenquellen angegeben und die Ergebnisse der MA angegeben.</p> <p>Velosa et al 2011:</p>										

Table 2 Clinical outcomes according to response to treatment

Characteristic	All patients (n = 130)	Patients with SVR (n = 39)	Patients without SVR (n = 91)	P-value
HCC, n (%)	21 (16)	1 (3)	20 (22)	0.004
OLT, n (%)	12 (9)	1 (3)	11 (12)	0.104
Liver-related death, n (%)	15 (14)	0 (0)	15 (21)	0.002
Any event, n (%)	36 (31)	2 (6)	34 (43)	<0.001

HCC hepatocellular carcinoma, SVR sustained virological response, OLT orthotopic liver transplantation

Es wurde kein leberbezogener Todesfall beobachtet. Aus methodischen Gründen kann deshalb kein RR für die leberbezogene Mortalität berechnet werden.

Bruno et al 2007:

Table 2. Number and Rate of Events Developed During Follow-up in 883 Patients with HCV-Related Histologically Proven Cirrhosis Stratified According to Response to IFN

Strata	Number of Patients	Person-Years	Number of Event	Rate/100 Person Years (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)	P Value*
Liver-related complications**						
non-SVR	759	5,703	107	1.88 (1.54-2.27)	n.s.	<0.001
SVR	124	1,061	0	0 (0-0.18)		
HCC						
non-SVR	759	5,805	122	2.10 (1.75-2.51)	3.12 (1.42-6.86)	<0.001
SVR	124	1,056	7	0.66 (0.27-1.67)		
Liver-related mortality**						
non-SVR	728	5,781	83	1.44 (0.14-1.78)	7.59 (1.84-31.28)	<0.001
SVR	120	1,019	2	0.19 (0.02-0.71)		
Non liver-related mortality						
non-SVR	759	6,004	31	0.52 (0.35-0.73)	1.28 (0.44-3.68)	0.2
SVR	124	1,077	4	0.37 (0.1-0.96)		

Abbreviations: SVR, sustained virological response; n.s., not applicable.

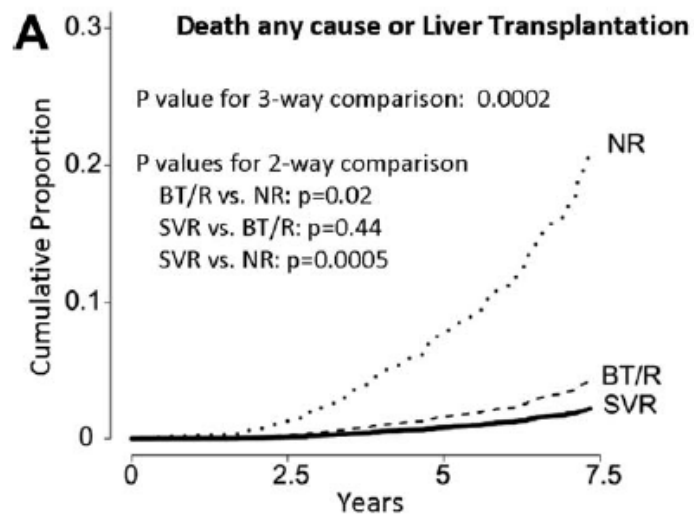
*By log-rank test. **Patients who died of non liver-related causes were excluded.

Nach Bruno et al. beträgt das RR für Patienten mit SVR nach

14.4 Jahren für leberbezogene Mortalität 0.13 mit einer oberen 95% KI-Grenze von 0.54.

Ergebnis der Meta-Analyse für Respond-2:
RR Leberbezogene Mortalität
Mean: 0.61, 95% KI-Intervall: [0.47;0.76]

Morgan et al. 2011:



Nach Morgan et al. beträgt das RR für OS bei Patienten mit SVR nach 7.5 Jahren 0.18 mit einer oberen 95% KI-Grenze von 0.57

Ergebnis der Meta-Analyse für Respond-2:
 RR Gesamt-Mortalität
 Mean: 0.63, 95% KI-Intervall: [0.49;0.78]

RR Gesamt-Mortalität und orthotope Lebertransplantation
 Mean: 0.61, 95% KI-Intervall: [0.48;0.73]

Singal et al. 2010

C

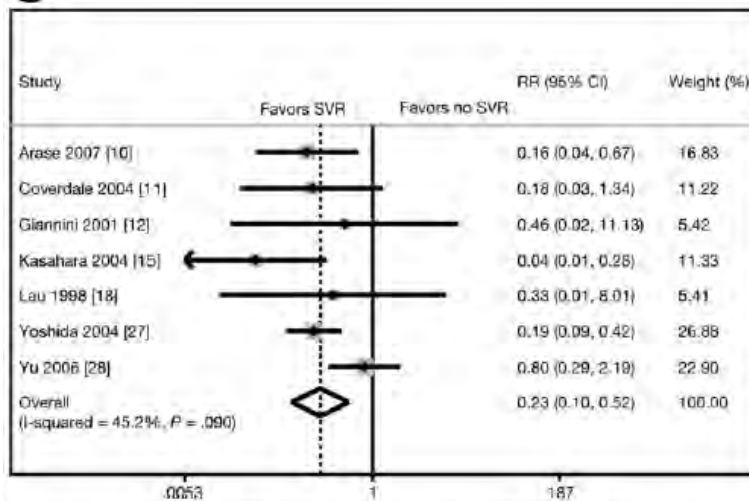


Figure 1. Liver-related mortality rates. (A) Annual liver-related mortality rate in treatment failures for HCV patients with and without achieving SVR versus treatment failures among HCV patients with all stages of fibrosis or (B) versus treatment failures among HCV patients with advanced fibrosis or

		<p>Nach Singal et al. beträgt das RR für leberassoziierte Mortalität für Patienten aller Fibrosestadien 0.23 mit einer oberen 95% KI Grenze von 0.52 und für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose 0.13 mit einer oberen 95% KI Grenze von 0.29</p> <p>Ergebnis der Meta-Analyse für Respond-2: RR Leberbezogene-Mortalität Mean: 0.67, 95% KI-Intervall: [0.54;0.82]</p> <p>Backus et al. 2011:</p>	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

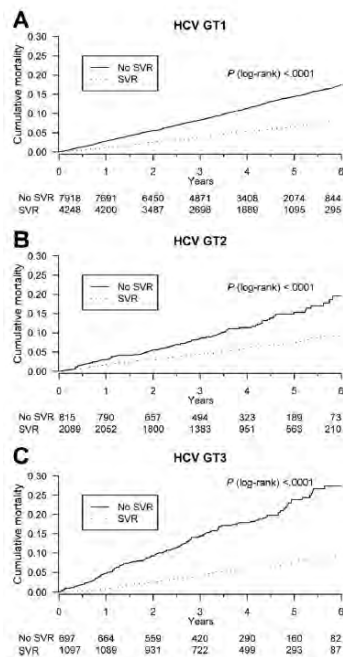


Figure 1. Cumulative mortality for nonresponders (no SVR) and responders (SVR) with number at risk: (A) GT1, (B) GT2, and (C) GT3.

Nach Backus et al beträgt das RR für OS für Patienten mit SVR und GT1 nach 5 Jahren 0.47 mit einer oberen 95% KI Grenze von 0.53; für Patienten mit SVR und GT2 nach 5 Jahren 0.46 mit einer oberen 95% KI Grenze von 0.57; für Patienten mit SVR und GT3 nach 5 Jahren 0.33 mit einer oberen 95% KI Grenze von 0.42

Ergebnis der Meta-Analyse für Sprint-2:
 RR Gesamt-Mortalität für Genotype 1
 Mean: 0.78, 95% KI-Intervall: [0.71;0.84]

	<p>RR Gesamt-Mortalität für Genotype 2 Mean: 0.77, 95% KI-Intervall: [0.69;0.85]</p> <p>RR Gesamt-Mortalität für Genotype 3 Mean: 0.58, 95% KI-Intervall: [0.48;0.69]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gesamt-Mortalität:</p> <p>RR 0.78 [0.71; 0.84] RR 0.77 [0.69; 0.85] RR 0.58 [0.48; 0.69] RR 0.63 [0.49; 0.78]</p> <p>Gesamt-Mortalität plus orthotope Lebertransplantation</p> <p>RR 0.61 [0.48; 0.73]</p> <p>Leberbezogene Mortalität</p> <p>RR 0.67 [0.54; 0.82] RR 0.61 [0.47; 0.76]</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Beleg</p> <p>Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595</p>	
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>28</p> <p>Tabelle 12</p> <p>Zeile Mortalität</p> <p>Spalte Ableitung des Ausmaßes</p>		<p>Anmerkung:</p> <table border="1" data-bbox="405 300 1178 628"> <tr> <td></td> <td>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanreil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a</td> <td>Ableitung des Ausmaßes^b</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Gesamt mortalität</td> <td>Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595</td> <td>Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Morbidität</td> </tr> <tr> <td>HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR^c</td> <td>Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis.</td> <td>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.</td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Würde man unter Zugrundelegung der von IQWiG in der Ticagrelor Nutzenbewertung verwendeten Grenzen und vorgenommenen Einstufung zur Klassifizierung des Zusatznutzens dieselben Maßstäbe verwenden, ergäbe sich folgende Einschätzung des Effektausmaßes:</p> <p>Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt Ausmaß: beträchtlich bis erheblich</p>		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanreil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	Mortalität			Gesamt mortalität	Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.	Morbidität			HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.	
	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanreil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b																
Mortalität																		
Gesamt mortalität	Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.																
Morbidität																		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.																
<p>28</p> <p>Tabelle 12</p> <p>Zeile Morbidität</p>		<p>Anmerkung:</p>																

Spalte Effekt- schät- zer		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
	Mortalität		
	Gesamt mortalität	Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
	Morbidität		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.	
<p>Über den Surrogat-Parameter SVR ist der Effekt auf die Morbidität (HCC) durch Verfahren der indirekten Meta-Analyse mit der Monte-Carlo-Simulations-Methode zu ermitteln. Unter der Annahme des binomial verteilten Outcomes (SVR ja/nein; HCC ja/nein) wurden die Ergebnisse für jede Studie mit 100000 Iterationen und den zugrundeliegenden Patientenzahlen ermittelt. Im folgenden werden die einbezogenen Datenquellen angegeben und die Ergebnisse der MA angegeben.</p> <p>Velosa et al 2011:</p>			

Table 2 Clinical outcomes according to response to treatment

Characteristic	All patients (n = 130)	Patients with SVR (n = 39)	Patients without SVR (n = 91)	P-value
HCC, n (%)	21 (16)	1 (3)	20 (22)	0.004
OLT, n (%)	12 (9)	1 (3)	11 (12)	0.104
Liver-related death, n (%)	15 (14)	0 (0)	15 (21)	0.002
Any event, n (%)	36 (31)	2 (6)	34 (43)	<0.001

HCC hepatocellular carcinoma, *SVR* sustained virological response, *OLT* orthotopic liver transplantation

Es wurde in 3% ein HCC bei SVR-Gruppe beobachtet und in 22% bei der nonSVR-Gruppe.

Ergebnis der Meta-Analyse für Respond-2:

RR HCC

Mean: 0.60, 95% KI-Intervall: [0.44;0.78]

Morgan et al. 2011:

Nach Morgan et al. beträgt das Risiko für HCC 1.4% in der SVR-Gruppe und 9.1% in der non-SVR-Gruppe nach 7.5 Jahren.

Ergebnis der Meta-Analyse für Respond-2:

RR HCC

Mean: 0.62, 95% KI-Intervall: [0.47;0.79]

		<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Morbidität HCC RR 0.60 [0.44; 0.78] RR 0.62 [0.47; 0.78] Nicht quantifizierbar</p> <p>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>																
28	<p>Tabelle 12</p> <p>Zeile Morbidität</p> <p>Spalte Ableitung des Ausmaßes</p>	<p>Anmerkung:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanreil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a</th> <th>Ableitung des Ausmaßes^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mortalität</td> </tr> <tr> <td>Gesamtmortalität</td> <td>Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595</td> <td>Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Morbidität</td> </tr> <tr> <td>HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR^c</td> <td>Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis.</td> <td>Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Würde man unter Zugrundelegung der von IQWiG in der Ticagrelor Nutzenbewertung verwendeten Grenzen und vorgenommenen Einstufung zur Klassifizierung des Zusatznutzens dieselben Maßstäbe verwenden, ergäbe sich folgende Einschätzung des Effektausmasses:</p> <p>Zusatznutzen, Ausmaß: Nicht quantifizierbar beträchtlich</p>		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanreil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b	Mortalität			Gesamtmortalität	Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.	Morbidität			HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.	
	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanreil BOC + PegIFN/RBV vs. PegIFN/RBV / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b																
Mortalität																		
Gesamtmortalität	Nicht berechenbar. 0,6 % vs. 0 % p = 0,595	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.																
Morbidität																		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Hinweis.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar.																

6. Auswertung der mündlichen Anhörung

Das Wortprotokoll ist als Anlage der zusammenfassenden Dokumentation beige-fügt.

Es wurden im Wesentlichen keine Argumente vorgetragen, die nicht bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingebracht und bewertet wurden.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

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

hier: Wirkstoff Boceprevir

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 10. Januar 2012
von 10.15 Uhr bis 11.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Krobot
Herr Dr. Lang
Frau Dr. Wendel-Busch
Frau Dr. Becker

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

Frau Lietz
Herr Dr. Wilken

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

Herr Prof. Dr. Zeuzem

Angemeldete Teilnehmer für den **Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng)**:

Herr Dr. Hüppe

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

Frau Moser
Frau Dr. Prasad

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

Herr Prof. Dr. Grandt
Herr Prof. Dr. Treichel

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

Herr Dr. Dintsios

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

Herr Dr. Pfannkuche
Frau Dr. Drechsler

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Leberstiftung**:

Herr Dr. Cornberg

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

Herr Dr. Alshuth
Herr Dr. Ruof

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

Herr Dr. Bergemann
Herr Dr. Simianer

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

Frau Dr. Götting
Herr Dr. Fleischmann

Beginn der Anhörung zu TOP 5.1: 10.15 Uhr
(Die angemeldeten Teilnehmer betreten
den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir begrüßen Sie hier sehr herzlich zur Anhörung zu Boceprevir. Wir wünschen auch Ihnen noch einmal ein gutes neues Jahr. Es wird ein spannendes Jahr – das habe ich vorhin schon gesagt – und ein arbeitsreiches Jahr. Es ist heute die erste Veranstaltung in diesem Jahr, bei der wir uns mit Therapie-nutzenbewertungen gemäß AMNOG zu beschäftigen haben. Das wird in diesem Jahr sicherlich noch mehrfach der Fall sein.

Sie sind hier erschienen, um mit uns diese Anhörung zu gestalten. Ich will zunächst festhalten, wer anwesend ist: für die Firma MSD SHARP & DOHME Herr Dr. Krobot, Herr Dr. Lang, Frau Dr. Wendel-Busch und Frau Dr. Becker, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Frau Lietz, für die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Zeuzem

(Herr Dr. Comberg: Vertreten durch
Dr. Comberg!)

– Sie sind auch für die Deutsche Leberstiftung da; Sie vertreten beide –

(Herr Dr. Comberg: Ich vertrete auch die
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin!)

– diese ist hier gar nicht genannt; jedenfalls hat sie keine schriftliche Stellungnahme abgegeben; aber es genügt ja, wenn Sie hier zwei vertreten –,

(Heiterkeit)

des Weiteren für den Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen Herr Dr. Hüppe, für Novartis Pharma Frau Moser und Frau Dr. Prasad, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Grandt und Herr Professor Treichel, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Dintsios, für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Pfannkuche und Frau Dr. Drechsler, für die Deutsche Leberstiftung, wie schon genannt, Herr Dr. Comberg, für Roche Herr Dr. Alshuth und Herr Dr. Ruof, für Abbott Herr Dr. Bergemann und Herr Dr. Simianer sowie für Janssen Frau Dr. Götting und Herr Dr. Fleischmann. Dann sind wir vollzählig und können in die Anhörung einsteigen. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Wir haben einen formalen Einwand. Könnte sich der Herr dort auch vorstellen? – Danke.

(Herr Dr. Walter (AkdÄ): Walter, von der
Arzneimittelkommission!)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie haben festgestellt, dass jemand hier ist, den ich nicht vorgestellt habe. Sehr gut! Sie sehen, die Kontrolle klappt. Hier kommt keiner herein, der nicht dazugehört.

Sie haben eine Unterlage zum heutigen Ablauf erhalten. Ich würde vorschlagen, jetzt nicht alle Punkte, die dort aufgelistet sind, auf einmal aufzurufen, sondern uns zunächst über das SVR zu unterhalten und uns darüber zu verständigen, ob SVR ein Surrogatparameter oder etwas anderes ist. Dann würden wir alles andere der Reihe nach abarbeiten, statt es auf einmal zu erörtern, es sei denn, Sie wollen lieber alles auf einmal vortragen. Das können Sie natürlich auch. Mein Vorschlag wäre allerdings, es in Stufen abzuhandeln.

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):

Ja, wir können gerne Punkt für Punkt vortragen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sehen Sie es auch so, dass das sinnvoller ist?

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):

Absolut.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wenn wir alles in einem Rundumschlag abhandeln, wäre es schwer, das zu protokollieren und es entsprechend festzuhalten. Es handelt sich ja auch um eine gewisse Abstufung. Insbesondere hinsichtlich der Untergliederung bei Punkt 3 wäre es besser, wenn man sich vorher schon darüber unterhalten hat, wogegen hier eigentlich verglichen wird und worum es sich dabei handelt. Würden Sie das auch so sehen?

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):

Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Dann rufe ich jetzt Punkt 1 auf:

Bewertung des SVR als Surrogatparameter

Herr Dr. Lang, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):

Ganz herzlichen Dank. – Vielleicht darf ich einleitend – –

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, natürlich. Sie sind der Hauptbeteiligte. Daher haben Sie auch das Recht, etwas länger zu reden. Ich würde die übrigen Redner allerdings bitten, nicht zu wiederholen, sondern nur das einzubringen, was man ergänzend einbringen muss, damit wir zügig, aber natürlich auch in der nötigen Vollständigkeit die Dinge hier gemeinsam erörtern können.

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):

Herzlichen Dank. Ich werde mich dennoch kurzfassen. Ehe wir in die Details der Stellungnahme und in die einzelnen Agendapunkte einsteigen, möchte ich gerne einleitend kurze Anmerkungen zur medizinischen Bedeutung der Folgen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion und dem daraus resultierenden Therapiebedarf machen. Meine Kollegin Frau Dr. Wendel-Busch wird dann noch einige Worte zum Stellenwert von Boceprevir anfügen.

Zur Epidemiologie: Man schätzt, dass in Deutschland circa 400.000 bis 500.000 Patienten chronisch mit Hepatitis C infiziert sind. Die Ansteckung erfolgt in aller Regel für die Betroffenen unbemerkt. Das krankheitsauslösende Virus – es wurde ja erst 1989 identifiziert – führt bei bis zu 80 Prozent der betroffenen Patienten zu einer chronischen Entzündung der Leber. Im weiteren Verlauf entwickelt sich durch diese Entzündung über einen Zeitraum von circa 20 bis 25 Jahren bei bis zu einem Viertel der Patienten eine Leberzirrhose. Das Risiko für das Auftreten von Leberzellkrebs ist für diese Patienten um den Faktor 20 erhöht. Ohne Behandlung liegt die Überlebensrate für Patienten mit Leberzellkrebs bei unter 5 Prozent in zwei Jahren. Bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ist eine chirurgische Resektion des Tumors häufig nicht mehr möglich. Diese Patienten können nur durch eine Lebertransplantation gerettet werden, weshalb die Hepatitis C den häufigsten Grund für eine Lebertransplantation in Deutschland darstellt.

Ziel der Therapie ist, allgemeinen Grundzügen der Infektiologie folgend, die Elimination des Hepatitis-C-Virus. Im Gegensatz zu vielen anderen Virusinfektionen ist die Elimination des Virus möglich. Die Replikation erfolgt im Zytoplasma. Es kommt nicht zu einer Integration in das Genom der Wirtszelle, und es besteht auch keine episomale Persistenz in infizierten Zellen.

Zum Therapiebedarf: Mit der bisher zur Verfügung stehenden Standardtherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin konnten circa 40 bis 50 Prozent der therapienaiven Patienten mit Genotyp-1-Infektion geheilt werden. Allerdings sprechen alle Patienten, die auf eine Standardtherapie nicht ansprechen, sogenannte Non-Responder, sowie drei Viertel der Patienten, die einen Rückfall erlitten haben, auf eine Re-Therapie mit der Standardtherapie nicht an und warten seit Jahren auf neue Therapieoptionen.

Zu diesen neuen Therapieoptionen wird jetzt Frau Dr. Wendel-Busch sprechen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Die bisher zur Verfügung stehende Standardtherapie aus den beiden Komponenten pegyliertem Interferon und Ribavirin ist seit 1999 zur Behandlung der Hepatitis C zugelassen. Insofern stellt Boceprevir, welches letztes Jahr von der EMA und von der FDA zugelassen wurde, den ersten neuartigen Therapieansatz seit mehr als zehn Jahren dar. Die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde haben Boceprevir in einem beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen, weil man aufgrund des vorhandenen Medical Needs die Notwendigkeit sah, den Patienten diese Substanzen möglichst schnell zur Verfügung zu stellen.

Die Fachwelt spricht von einem Durchbruch, einer neuen Ära in der Hepatitis-C-Therapie. Patienten warten im Prinzip seit Jahren auf diese neue Therapieoption. Seit Jahren werden auf Kongressen die entsprechenden Daten mit Dringlichkeit analysiert. Patienten sind auch von ihren Ärzten aufgefordert worden, mit dem Therapiestart zu warten, bis die neuen Substanzen zur Verfügung stehen. Das hat auch seinen guten Grund, da sich die Heilungschancen für die betroffenen Patienten im Vergleich zur Standardtherapie, die bis dato zur Verfügung stand, verdoppeln bzw. sogar zum Teil verdreifachen. Mit jedem geheilten Patienten verhindern wir auch die Übertragung des Virus und damit die Ausbreitung der Erkrankung.

Die europäische Zulassungsbehörde, die European Medicines Agency, kommt deshalb im Zulassungsbescheid zu dem Schluss – ich zitiere wortwörtlich –:

Im Vergleich zur aktuellen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann die zusätzliche Gabe von Boceprevir den Anteil der Patienten, die von ihrer Hepatitis C geheilt werden können, deutlich erhöhen.

Das war, wie gesagt, die Ursache dafür, dass man ein beschleunigtes Zulassungsverfahren gewählt und die Zulassung dann auch so erteilt hat, wie sie erfolgt ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das heißt, Sie sagen, dass SVR nicht Surrogat, sondern der patientenrelevante Endpunkt ist.

Frau Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Das ist unserer Ansicht nach der patientenrelevante Endpunkt, weil es mit Heilung gleichzusetzen ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Wer von Ihnen wünscht, die Ausführungen zu diesem Punkt zu ergänzen? Meine Frage geht nicht an die Firma MSD, sondern an die übrigen Beteiligten. – Herr Dr. Cornberg.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Mein Name ist Marcus Cornberg. Ich vertrete die Deutsche Leberstiftung innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen. Ich bin Arzt, Hepatologe, und möchte mit aller Nachdrücklichkeit der Auffassung widersprechen, dass SVR kein patientenrelevanter Endpunkt ist. Das ist eigentlich der wichtigste patientenrelevante Endpunkt, weil wir von Heilung sprechen. Das Virus ist dann eradiziert. Insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose und Leberfibrose ist damit ganz klar die Heilung erfolgt. Die Mortalität kann dadurch, wie Studien gezeigt haben, signifikant reduziert werden. Für Patienten mit Zirrhose bleibt zwar ein kleines Restrisiko der Entwicklung von Leberkrebs bestehen; die Studien zeigen aber auch dabei ganz klar auf, dass Heilung bzw. die Wahrscheinlichkeit, einen Endpunkt zu erreichen, die Lebermortalität oder Gesamtmortalität signifikant reduziert.

Ich möchte noch darauf eingehen, dass einige relevante Studien vom IQWiG in der Stellungnahme nicht bewertet wurden. Eine der größten Studien aus den USA mit über 10.000 Patienten von Backus – ich habe die Arbeit dabei – wurde nicht bewertet. Auch schreibt das IQWiG in seiner Stellungnahme, dass die Mortalität mit einer Rate von 6,4 Prozent der Patienten, bei denen eine Heilung erreicht war, relativ zur Gesamtbevölkerung hoch erscheint. Das Problem ist, dass in dieser Kohorte von Veteranen aus den USA die Gesamtmorbidity generell hoch ist. So betrug die Mortalitätsrate bei den Patienten, bei denen keine Heilung erreicht war, 14,4 Prozent. Den Unterschied sehe ich als signifikant an. Deswegen ist ganz klar: Die Heilung vom Virusbefall ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Professor Grandt von der AkdÄ, bitte.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):

Wir haben uns in unserer Stellungnahme ja auch zu SVR geäußert; ich will das nicht wiederholen. Es ist so, dass bei der chronischen Hepatitis C eine fortlaufende Virusreplikation vorliegt, die zum einen zu direkten Symptomen führt und die zum anderen das Risiko für mit Zeitdifferenz auftretende spätere Folgen erhöht. Direkte Symptome sind bei einem Teil der Patienten somatischer Natur; es sind aber auch psychische Symptome, die aus dem Wissen um das erhöhte Risiko von Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom, HCC, und Tod oder aus der Stigmatisierung, die durch das Bekanntwerden der Hepatitis C als Erkrankung erfolgen kann, resultieren. Es gibt Einschränkungen im sozialen und im Geschlechtsleben sowie teilweise auch berufliche Probleme, sodass bei der Erkrankung sowohl direkte Sympto-

me auftreten als auch das Risiko besteht, dass später Folgen wie Zirrhose, HCC und Tod auftreten.

Dementsprechend schließen wir uns der Auffassung an, dass die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation, also die Sustained virological Response, ein direkter patientenrelevanter therapeutischer Effekt ist, der für die Patienten einen Nutzen darstellt. Dieser wird mit Boceprevir auch bei Patienten erreicht, die unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie diesen Endpunkt nicht erreichen, sodass ein entsprechender Zusatznutzen zu attestieren ist.

Die zweite Frage zum SVR ist, inwieweit er als Surrogatparameter für später einsetzende Folgen wie Zirrhose, HCC und frühzeitig leberbedingten Tod geeignet ist. Methodisch hat das IQWiG natürlich recht, wenn es fordert, dass Surrogatparameter durch prospektiv randomisierte Studien validiert werden. Es stellt sich allerdings die Frage, inwieweit es überhaupt möglich ist, in diesem Fall solche Studien anzustellen. Die betroffenen Patienten wissen ja, dass durch die Therapie ein direkter therapeutischer Nutzen, nämlich die Beendigung der Virusreplikation, erzielt werden kann. Vor diesem Hintergrund ist kaum anzunehmen, dass Patienten sich darauf einlassen, im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie darauf zu verzichten, diesen direkten patientenrelevanten Nutzen zu erleben, um dabei zu helfen, den Surrogatparameter präzise und exakt zu validieren, also sozusagen dem wissenschaftlichen Gewinn zu dienen. Anders gesagt: Es ist eigentlich unrealistisch, anzunehmen, dass es möglich ist, im Rahmen prospektiv randomisierter Studien den Surrogatparameter SVR zu validieren bezüglich der Endpunkte HCC, Leberversagen und leberbedingte Mortalität. Best available Evidence kann hier nur im Rahmen von Beobachtungs- bzw. sogenannten Kohortenstudien generiert werden. Dies ist bereits umfassend geschehen.

Zitiert haben wir und bekannt ist eine Meta-Analyse solcher Kohortenstudien, die die Publikationen bis 2008 zusammenfasst. Es ist die Meta-Analyse von Singal, die 22 retrospektive und 4 prospektive Kohortenstudien analysiert bezüglich Liver-related Mortality, HCC und hepatischer Dekompensation. Für alle drei Endpunkte findet diese Meta-Analyse eine signifikante Reduktion des Risikos, die für Liver-related Mortality bei einem relativen Risiko von 0,23 für SVR liegt, bei HCC bei 0,21 und bei hepatischer Dekompensation bei 0,16. Das heißt: Es ist nicht nur eine signifikante, sondern eine klinisch relevante Reduktion dieser Endpunkte, für die SVR als Surrogatparameter dient.

Seit 2008, also seit Veröffentlichung dieser Meta-Analyse, sind weitere Studien durchgeführt worden; darauf will ich jetzt nicht im Detail eingehen. Es gibt eine prospektive Kohortenstudie, von Morgan 2010 in *Hepatology* publiziert, die präzise die Ergebnisse

dieser Meta-Analyse bestätigt. Dort wird bei Patienten bei einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 7,5 Jahren die kumulative Mortalität, also der Tod oder das Erreichen des Endpunktes Lebertransplantation, bei Non-Response mit 21,3 versus Sustained virological Response mit 2,2 Prozent beschrieben, also auch hier: hochsignifikant und klinisch relevant in Korrelation mit einem patientenrelevanten Endpunkt. Auch für HCC gibt es eine Risikoreduktion.

Die Arbeit von Backus ist schon erwähnt worden; daher will ich nicht noch einmal darauf eingehen. Es gibt weitere retrospektive Kohortenstudien, zum Beispiel von Innes oder auch von Maruoka, die ebenfalls die Daten der Meta-Analyse bestätigen, sodass man zusammenfassend sagen kann: Mit der best-available bzw. best-möglichen Evidenz bestätigen die vorliegenden Untersuchungen SVR als Surrogatparameter für die Endpunkte HCC, leberbedingte Mortalität und Gesamtmortalität.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Vom Berufsverband der niedergelassenen Gastroenterologen Herr Dr. Hüppe. Bitte schön.

Herr Dr. Hüppe (bng):

Vielen Dank für die Einladung hierher. – Ich möchte auf einen ganz weichen Argumentationspunkt hinweisen, den auch Herr Grandt gerade schon angesprochen hat. Wir haben es hier mit chronisch kranken Patienten zu tun, die nicht mehr spontan ausheilen, deren Lebensqualität eingeschränkt ist, die wissen, dass sie krank sind. 40 Prozent dieser Patienten – das haben wir in einer großen Datenbank mit über 30.000 Patienten evaluiert – fühlen sich subjektiv schlecht, sind also zum Teil arbeitsunfähig bzw. krank über diese Erkrankung. Die Erkrankung ist ja, wenn es nicht Zirrhose oder hochgradige Fibrose ist, nur über die Virusmenge und über die Entzündung in der Leber charakterisiert. Mit einer Therapie, die das Virus eliminieren kann – darauf zielen Interferon, Ribavirin und neuerdings Boceprevir hin –, heilen Sie ja die Krankheit.

Wenn man zum Beispiel anhand eines Röntgenbilds eine Lungenentzündung, eine Pneumonie, diagnostiziert, gibt man ein Antibiotikum. Wenn die Pneumonie ausgeheilt ist, ist die Erkrankung komplett verschwunden, und zwar mit der Folge, dass sich die meisten der Patienten wieder gut fühlen, wieder sozial integriert sind, eine komplette Restitutio haben, jenseits von Parametern wie Zirrhose und HCC. Es geht ja eigentlich darum, zu verhindern, dass sie überhaupt dorthin kommen, indem wir so viele Patienten wie möglich einer solchen Therapie zuführen. Je effektiver wir diese gestalten, umso besser ist die Lebensqualität der Patienten. Auch dazu gibt es Daten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es zu diesem Punkt weitere Wortmeldungen? – Bitte schön, Herr Bergemann.

Herr Dr. Bergemann (Abbott):

Die Vorredner haben schon einige Studien genannt. Ich möchte folgende zu SVR hinzufügen: Backus, Bruno, Morgan, Singal, Velosa. Ich denke, es ist wichtig, zu erkennen, dass dort Sustained virological Response jeweils in den Patientengruppen beobachtet wurde, in denen SVR bestanden hat und in denen SVR nicht bestanden hat. Die Beobachtungsdauer betrug zwischen 3,5 Jahren und 14 Jahren. Die Unterschiede sind wirklich hochsignifikant. Das spricht eindeutig dafür, dass SVR, wenn es erreicht wird, nicht einfach nur ein normaler Laborparameter, sondern patientenrelevant ist; denn wenn das Virus nicht mehr nachweisbar ist, geht das mit einer deutlich besseren Prognose für den Patienten einher.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Simianer, wollten Sie das noch ergänzen?

Herr Dr. Simianer (Abbott):

Ich wollte das eigentlich in einem ganz einfachen Satz zusammenfassen. Der Nachweis des Virus ist ja die Voraussetzung für die Diagnose der Erkrankung. Ohne Virus haben wir keine Hepatitis C. Im Grunde muss dann, nach den Gesetzen der Logik, im Umkehrschluss auch gelten, dass nach Elimination des Virus diese Erkrankung nicht mehr vorhanden ist. Das gilt, wie viele Vorredner gesagt haben, für praktisch alle Infektionserkrankungen.

Mir fehlt das Verständnis dafür, dass hier die Qualität der Patientenrelevanz infrage gestellt wird. Ich denke, wenn wir in dem Kontext über Patientenrelevanz reden, dann sollten wir die Viruslast als den relevanten Parameter akzeptieren. Sonst reden wir über ein Dogma einer Methode und nicht über das, was für den Patienten wichtig ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich glaube, die Aussagen sind relativ klar. Sie müssen jetzt nicht alle noch einmal wiederholt werden. – Bitte schön, Herr Ruof.

Herr Dr. Ruof (Roche Pharma):

Genau, ich will das auch nicht wiederholen, sondern einen Aspekt ergänzen. In seinen Ausführungen geht das IQWiG auf den Zusammenhang zwischen SVR und HCC ein. Dass dieser Zusammenhang besteht, ist ja belegt. Aus unserer Sicht ist vollkommen unklar, weshalb HCC als Element gewählt wurde und nicht viele andere leberbezogene Komplikationen, die genauso einen Zusammenhang aufweisen. Also, es ist für uns unklar, warum singular HCC als – ein natürlich hochrelevanter – Morbiditätssend-

punkt ausgewählt wurde und die anderen Endpunkte ausgelassen wurden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Es gibt noch eine Wortmeldung. Bitte.

Frau Dr. Götting (Janssen-Cilag):

Ich habe eine formale Ergänzung zu dem ersten Punkt, die ich gern noch vortragen möchte. Auch für uns stellt die SVR-Rate aus mehreren Gründen einen unmittelbaren patientenrelevanten Endpunkt dar.

Zum einen erkennt der G-BA selbst in seiner Verfahrensordnung genauso wie in der Rechtsverordnung die Heilung formal als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt an, nämlich bei der Definition des erheblichen Zusatznutzens in § 5 Abs. 7.

Des Weiteren glauben wir im Unterschied zum IQWiG, dass gegenüber dem G-BA auch eine Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung der EMA entsteht und dass sich diese Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung in diesem speziellen Fall auch auf die SVR-Rate als relevanten Endpunkt erstreckt. Die Zulassungsentscheidung ist nämlich maßgeblich auf die SVR-Rate gestützt worden; das heißt, das ist die maßgebliche Größe, auf der die Zulassungsentscheidung beruht. Andernfalls wäre die Zulassungsentscheidung nicht ergangen, weil die zugrunde liegende Nutzen-Risiko-Abwägung negativ gewesen wäre.

Der Zusatznutzen muss auch quantifizierbar sein, und zwar wiederum wegen der Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung der EMA. In diesem speziellen Fall liegt ja eine vollständige Bewertungskongruenz der Entscheidung des G-BA und der Zulassungsbehörde vor. Die EMA hat nämlich auf der Basis von Studien mit demselben Komparator, den auch der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren festgelegt hat, eine Überlegenheit festgestellt, also nicht nur eine Nichtunterlegenheit. Die Zulassungsentscheidung als Ergebnis einer Nutzen-Risiko-Abwägung impliziert somit eine Quantifizierung des Nutzens. Das heißt, wir gehen davon aus, dass sich das aufgrund der Bindungswirkung der Zulassungsentscheidung auch schon auf diesen relevanten Endpunkt bezieht und ein Zusatznutzen quantifizierbar sein muss.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Ich gehe davon aus, dass Sie das juristisch als Rechtsargument eingebracht haben. Das müssen wir dann natürlich entsprechend prüfen.

Gibt es noch eine Wortmeldung? – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ich mache es auch sehr kurz und will hier nichts wiederholen. Es gibt ja Studien, in denen nachgewiesen wird – da möchte ich Herrn Ruof beipflichten –, dass es sowohl einen Zusammenhang zwischen SVR und gesundheitsbezogener Lebensqualität gibt als auch zwischen SVR und reduziertem Leberversagen, selbst bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. In unserer Stellungnahme sind die entsprechenden Studien genannt.

Ein zweiter Punkt, den ich für wichtig erachte: Die betroffenen HCV-Patienten selber, national und international – es gibt eine Erhebung von Herrn Mühlbacher in Deutschland, aber auch von Herrn Frenkel im Ausland –, erachten SVR mit Abstand als den kardinalsten Endpunkt. Er wird mit über 90 Prozent gewichtet im Vergleich zu allen anderen Endpunkten, die in hepatitisrelevanten bzw. HCV-relevanten klinischen Studien untersucht worden sind. Ich glaube, auch das ist ein Punkt, der in die Erwägung mit einbezogen werden sollte, dass Betroffene wissen, worum es hier eigentlich geht.

Abschließend noch Folgendes: Man muss bedenken, dass es auch für das Umfeld der Patienten eine Infektionsgefahr gibt und diese bei einer Eradikation des Virus natürlich extremst reduziert wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Damit ist die Anhörung zu diesem Punkt, zumindest was die Sachverständigen und die Anzuhörenden anbelangt, beendet.

Ich frage jetzt die Mitglieder des G-BA: Gibt es von Ihrer Seite noch Fragen an die Sachverständigen? – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Sie hatten ja schon ausgeführt, dass es eine Reihe von prospektiven Studien nach der Meta-Analyse gibt, die deutlich in die gleiche Richtung weisen. In keiner dieser Studien bis auf Iacobellis erfolgte, soweit ich es verstanden habe, eine Unterscheidung nach Genotypen. Vielleicht kann mir jemand die Frage beantworten, seit wann wir Genotypen eigentlich differenzieren. Wo gibt es Hinweise in der Literatur, dass die Genotypen gleichförmig verlaufen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Cornberg.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Die Genotypen werden schon seit Mitte der 90er-Jahre eingesetzt, insbesondere zur Beurteilung des Therapieansprechens und zur Entscheidung, wie lange Patienten therapiert werden. Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung existieren erst seit kurzem.

Es gibt sehr wohl Daten, wonach verschiedene Genotypen einen unterschiedlichen Verlauf zeigen. Das ergibt sich aus der Arbeit von Backus, die ich schon zitiert habe, mit über 10.000 Veteranen aus den USA. Hier wird in der Abbildung ganz deutlich zwischen den Genotypen unterschieden, und da zeigt sich: Genotyp 1 und 2 haben ungefähr den gleichen Verlauf, der Genotyp 3 scheint progressiver zu verlaufen. Die Daten sind klar. Es gibt auch eine Schweizer Studie, die bestätigt, dass der Genotyp 3 progressiver verläuft. Das hat bestimmte Gründe, unter anderem die Fettleber, die dieser Genotyp induzieren kann. Generell muss man aber sagen: Die signifikanten Effekte der Therapie, das heißt der SVR, gelten für alle Genotypen gleich.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Cornberg. – Weitere Fragen? – Frau Grell noch einmal.

Frau Dr. Grell:

Entschuldigung, ich habe mich vielleicht nicht deutlich genug ausgedrückt. Ich halte es für sehr schwierig, Backus auf Deutschland zu übertragen, zum einen aufgrund des besonderen Patientengutes, der Koinfektionen usw., zum anderen deswegen, weil es sich um eine retrospektive Analyse handelt. Ich meine jetzt: prospektiv.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Noch einmal Herr Cornberg.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Ich verstehe nicht, warum Sie das für problematisch halten. Diese Arbeit mit einem hochrisikohaften Patientengut mit hoher Komorbidität zeigt ja, dass insbesondere hier signifikante Unterschiede bestehen. Wenn wir das auf Patienten extrapolieren, die nicht eine solche Komorbidität haben wie diese Veteranen, dann werden die Effekte noch signifikanter werden. Natürlich wäre eine prospektive Untersuchung gut; aber diese ist aus ethischen Gründen nicht möglich.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vor weiteren Fragen an die Sachverständigen, Herr Professor Grandt dazu.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):

Es gibt eine prospektive Studie, und zwar die Studie von Morgan, die in *Epidemiology* im September 2010 publiziert worden ist. Sie enthält die Daten der HC-Studien-Patienten und charakterisiert natürlich, wie viele Betroffene vom Genotyp 1 beteiligt waren. Sie differenziert diese aber nicht bei den Ergebnissen, weil das im Rahmen dieser Studie so nicht angelegt war. Aber in der Regel ist es so, dass in all diesen Studien Genotyp 1 den größten Teil darstellt.

Die Backus-Arbeit und die Daten, die ich bezüglich der Mortalitätsreduktionen zitiert habe, bezogen sich – das ist richtig – nicht auf alle Patienten, sondern nur auf die mit Genotyp 1.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen an die Sachverständigen? – Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Ich habe eine Frage an MSD. Wir haben jetzt sehr viel gehört über den Unterschied zwischen Patienten, die SVR erreicht haben, und denen, die SVR nicht erreicht haben. Wie werten Sie die wenigen Daten, die es gibt, im Vergleich zu einer Population ohne Hepatitis C? Die Arbeit von Morgan geht indirekt darauf ein, indem gesagt wird, dass ein Risiko für hepatozelluläres Karzinom verbleibt. Die Arbeit von Innes sagt eindeutig, dass es bis zu sechsfach erhöhte leberassoziierte Mortalität gibt. Wie schätzen Sie das im Kontext dessen ein, was bisher dazu gesagt wurde?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer möchte darauf antworten? Die Frage ging direkt an MSD. – Herr Krobot.

Herr Dr. Krobot (MSD SHARP & DOHME):

Ich habe die Nutzenbewertung des IQWiG so verstanden, dass man davon ausgeht, dass die Patienten, die geheilt wurden, dann das gleiche Risiko von Leberzellkarzinomen haben wie nichtinfizierte Patienten. Ich glaube, das ist ein Zitat aus der Nutzenbewertung des IQWiG.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

War das jetzt die Antwort, die Sie erwartet haben, Herr Wiegert?

Herr Wiegert:

Das war die Antwort zum hepatozellulären Karzinom. Wie ist das mit der leberassoziierten Mortalität? Diese ergibt sich ja nicht nur aus dem hepatozellulären Karzinom. Zumindest habe ich das hier jetzt so verstanden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Cornberg.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Die leberassoziierte Mortalität bezieht sich natürlich vorwiegend auf die hepatische Dekompensation. Dabei handelt es sich um multiple Sachverhalte. Zum einen ist das die Ösophagusvarizenblutung. Wenn eine Leberzirrhose vorhanden ist, besteht ein Pfortaderhochdruck. Das heißt, es kommt zu einem Blutstau, unter anderem in Varizen der Speiseröhre. Diese können platzen und zu lebensgefährlichen Blutungen führen. Zum anderen kann Bauchwasser

entstehen. Dieses Bauchwasser kann sich entzünden. Das ist die spontan bakterielle Peritonitis, mit hoher Mortalität verbunden. Das sind im Wesentlichen die weiteren Hauptgründe für die leberassoziierte Mortalität.

Das wird in vielen Studien nicht immer unterschieden, weil natürlich auch zwei Sachen gleichzeitig auftreten können. Es kann ein Patient ein HCC, eine spontan bakterielle Peritonitis und eine Ösophagusvarizenblutung haben. Deswegen wird das als leberassoziierte Mortalität zusammengefasst. In der Arbeit von Innes, die Sie zitieren – das ist eine schottische Arbeit –, war die Nachbeobachtungszeit mit einem Mittel von 5,3 Jahren natürlich relativ kurz. Selbst in dieser kurzen Zeit zeigt sich ein signifikanter Vorteil der Therapie der SVR mit einer Odds Ratio von 0,22 für die leberassoziierte Mortalität, was sehr signifikant ist. Diese Daten kann man nicht wegdiskutieren.

Herr Wiegert:

Ich möchte sie nicht wegdiskutieren, sondern habe die Frage gestellt, wie Sie das bewerten. Den Vorteil innerhalb der Patientenpopulation haben Sie eindeutig dargestellt. Das hat auch jeder verstanden, denke ich. Aber wie werten Sie den Unterschied zur Normalpopulation? Es gibt ja kaum Arbeiten darüber. Das Einzige, was wir tatsächlich haben, ist die Arbeit von Innes.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Es gibt natürlich sehr gute Arbeiten, in denen die Normalpopulation mit Hepatitis-C-Patienten verglichen wird. Beispielsweise gibt es große retrospektive dänische Studien, die ganz klar zeigen, dass die Mortalität bei Patienten mit einer HCV-Infektion deutlich höher ist als bei der Normalbevölkerung; ich habe die Arbeit von Omland dabei. Das muss man dann mit solchen Studien vergleichen. Es gibt natürlich keine Studie mit der Normalbevölkerung, die Therapie gegen Nichttherapie vergleicht. Aber in der großen dänischen Studie, in der Patienten mit einer HCV-Infektion mit der Normalbevölkerung verglichen werden, ist die Mortalität in der Patientengruppe mit HCV-Infektion extrem höher.

Herr Wiegert:

Aber die spezifische Frage war: Für Patienten, die ein SVR erreicht haben, ist im Vergleich zur Normalpopulation die Datenlage dünn. Der Hinweis ist eigentlich, dass es doch eine erhöhte leberassoziierte Mortalität gibt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):

Ihre Frage ist ja hoch berechtigt. Wir können eigentlich vier Gruppen unterscheiden: Es gibt Menschen,

die nie mit Hepatitis C zu tun hatten. Das sind diejenigen, die Sie als Vergleichsgruppe nehmen. Dann gibt es Menschen, die eine Hepatitis C haben, die nicht zur Ausheilung kommt; diese haben ein dramatisch erhöhtes Risiko für bestimmte Komplikationen. Dann gibt es noch zwei Gruppen dazwischen, nämlich die, die im Krankheitsverlauf eine Therapie bekommen, die eine Sustained virological Response erzeugt, und die, die in Bezug auf SVR gewissermaßen erfolglos behandelt werden. Wenn Sie dies näher betrachten, werden Sie feststellen, dass die sich natürlich unterscheiden.

Wir haben jetzt darüber gesprochen, dass Patienten mit SVR durch Therapie ein deutlich reduziertes Risiko bezüglich der Folgekomplikationen haben im Vergleich zu denen, die nicht behandelt werden und bei denen die Erkrankung fortschreitet. Sie weisen mit Recht darauf hin, dass auch die erfolgreich Behandelten, wenn man sie mit einem Kontrollkollektiv vergleicht, das nie von dem Virus betroffen war, ein je nach Studienlage unterschiedliches Risiko für bestimmte Komplikationen haben. Wie erklärt sich das? Man muss ja festhalten, dass diese Patienten über Jahre eine Virusinfektion gehabt haben, die nun nicht mehr rückgängig gemacht werden kann, auch wenn SVR erreicht wird. Das heißt: Je früher man behandelt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Risiko nicht so deutlich erhöht ist. Aber genau können wir das nicht sagen. Es gibt keine Daten, die das belegen, wie Sie richtig gesagt haben. Es spricht eher für eine frühzeitige erfolgreiche Therapie, um das zu verhindern. Für uns ist der Vergleich zwischen SVR und Nichtbehandlung entscheidend. Und da sprechen Daten eben dafür, dass ein hoher patientenrelevanter Nutzen entsteht.

Herr Wiegert:

Vielen Dank. Das sehe ich auch so. Ich gebe aber zu bedenken, dass man diesen Vergleich mit der Pneumonie so nicht machen kann, nicht bei Hepatitis C. Ich weiß nicht, ob dem jemand widersprechen will.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Ihre Frage ist jedenfalls beantwortet. Dann können wir das erst einmal so stehen lassen.

Gibt es weitere Fragen zu diesem Punkt? – Frau Eckhardt.

Frau Eckhardt:

Natürlich kann die Schädigung, die bis zu dem Zeitpunkt eingetreten ist, zu dem das Virus eradiziert ist, man also von Heilung sprechen kann, nicht mehr rückgängig gemacht werden. Aber kann mit der Eradikation ein weiteres Fortschreiten der Schädigung verhindert werden? Ich würde gerne wissen, wie die AkdÄ diesen Sachverhalt einschätzt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Professor Grandt noch einmal.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):
Sie haben das jetzt genau so gesagt, wie auch wir das sehen. Durch das Erreichen der SVR wird ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindert, weil die Virusreplikation gestoppt wird. Wenn das früh genug geschieht, ist das Risiko, dass bereits Schädigungen eingetreten sind, natürlich geringer, als wenn das später geschieht. Deswegen ist der Begriff „Heilung“ auch nicht mit einer restitutio ad integrum gleichzusetzen; man kann also nicht sagen: Es ist wieder so wie vor der Infektion. Das wäre wünschenswert, aber das ist nicht bei jedem Patienten sicherzustellen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Cornberg.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):
Ich hatte schon zu Beginn gesagt, dass man den Begriff „Heilung“ für Patienten mit milder bis moderater Fibrose verwenden kann, weil Fibrose durchaus reversibel ist. Das zeigen zum Beispiel Daten von Thierry Poynard aus Frankreich ganz klar. Fibrose, selbst die beginnende Zirrhose ist reversibel. Bei Patienten mit Zirrhose sieht das anders aus. Das ist der Grund dafür, dass gemäß den Daten die leberassoziierte Mortalität bei SVR-Patienten mit Zirrhose höher ist als in der Normalbevölkerung. Sie ist aber niedriger bei Patienten mit SVR. Deswegen sind natürlich Studien mit kurzem Beobachtungszeitraum so signifikant, gerade bei Patienten mit Zirrhose.

Bei Patienten ohne Zirrhose, wo das Krankheitsbild rückgängig ist, würde man 20, 30 Jahre warten müssen, bis diese Endpunkte erreicht sind. Aber hier sprechen wir ganz klar von Heilung, weil diese Endpunkte ja gar nicht erreicht werden können. Das Virus ist weg. Deswegen muss man da schon ein bisschen unterscheiden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Professor Treichel.

Herr Prof. Dr. Treichel (AkdÄ):
Auch wenn Vergleiche hinken: Zur Pneumonie möchte ich einen ganz einfachen Vergleich, den wir letztlich auch gezogen haben, anführen, um zu erklären, was SVR bedeutet. Bei einem Beinbruch gibt es so etwas wie eine historische Wahrheit: Kein Mensch wird bestreiten, dass ein Beinbruch mit einem Gips versorgt werden sollte. Dass dieser Beinbruch dann irgendwann einmal im Leben zu einer Arthrose und dann zum Beispiel zu einer Knie-TEP führen kann, das ist gar keine Frage. Das heißt, der Gips des Beinbruchs wäre die SVR, und die Arthrose wäre dann die Mortalität bzw. Morbidität, die aus

Gründen, die wir nicht verstehen, dazukommen kann.

Die Diskussion, die wir führen, geht, wie ich glaube, um die zentrale Frage, ob der Parameter SVR wie ein Gips bei einem Beinbruch eingeschätzt werden kann. Die ganzen Studienergebnisse, die wir drumherum kreieren, sind rein wissenschaftlich gesehen relative Krücken. Wir müssen uns einfach bewusst sein, dass selbst eine prospektive Studie diese Wahrheit nie herausbringen wird, es sei denn, wir machen sie ganz sauber. Das werden wir aber – das hat Herr Grandt schon gesagt – nie tun können. Das wird uns im Übrigen auch kein Jurist erlauben. Vielleicht ist dieser Vergleich dann doch treffend, um zu beurteilen, warum wir so darauf bestehen, dass SVR dem Gips entspricht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Wir sind immer noch bei der Befragung zum ersten Punkt. Ich schlage vor, als nächsten Punkt die Frage der differenzierten Anwendungsgebiete zu erörtern. Es gibt ja nur einen Endpunkt, und zwar SVR. Darüber haben wir uns jetzt unterhalten. Aber das IQWiG hat in seiner Bewertung die Gruppen therapieuniv, therapieerfahren, mit Zirrhose, ohne Zirrhose, Nullresponse differenziert. – Zunächst aber Herr Hüppe, bitte.

Herr Dr. Hüppe (bng):
Es gibt eine deutsche Hepatitis-C-Kohorte, die zurzeit ungefähr 30.000 Patienten umfasst und bei der wir mittels indirekter Parameter untersucht haben – nicht alle sind biopsiert worden –, wie viele Leute eine höhergradige Fibrose oder Zirrhose haben. Es sind zwischen 5 und 10 Prozent. Das heißt, 90 Prozent dieser Patienten haben diese fortgeschrittene Lebererkrankung nicht. Das heißt auch, 90 Prozent können durch das Erzielen eines SVR komplett geheilt werden, also der in der Leber entstandene strukturelle Schaden kann komplett zurückgebaut werden. Gastroenterologische Studien, die über Jahre durchgeführt worden sind, zeigen, dass sich in der Leber vorhandene Narben, wenn ein SVR erzielt wurde, komplett zurückbilden. Wir fokussieren uns gerade nur auf Lebererkrankungen. Das Virus ist ja eine Körpererkrankung und nicht nur eine Lebererkrankung, wobei die Leber natürlich die entscheidenden Endpunkte hat.

Ich möchte noch auf einen zweiten Aspekt hinweisen, damit man ein Gefühl dafür hat, wie viel die Erkrankung ausmacht. Wenn man sich die Transplantationsstatistik in Deutschland anschaut, stellt man fest, dass Hepatitis C eine hohe Relevanz für Lebertransplantationen als sozusagen finalen Endpunkt der Erkrankungen hat, die man über Transplantationen wieder bessern will.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich würde jetzt gern zum nächsten Punkt überleiten und dabei Punkt 3 vorziehen; denn ich finde, nach der Logik muss zunächst einmal die Differenzierung nach den Anwendungsgebieten erörtert werden; erst dann kann es um die unerwünschten Ereignisse gehen:

Betrachtung des Zusatznutzens in den vom IQWiG definierten Patientengruppen

- 3.1) chronische Hepatitis-C-Virus (CHCV) Infektion (Genotyp 1) bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose (responsegesteuertes Therapieschema (RGT))
- *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
- 3.2) chronische Hepatitis-C-Virus (CHCV) Infektion (Genotyp 1) bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose (RGT)
- *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
- 3.3) chronische Hepatitis-C-Virus (CHCV) Infektion (Genotyp 1) bei Patienten mit Zirrhose (48-Wochen-Therapieschema (48BW))
- *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*
- 3.4) chronische Hepatitis-C-Virus (CHCV) Infektion (Genotyp 1) bei Patienten mit Nullresponse zur vorgeschalteten Interferon (IFN)-basierten Therapie (48BW)
- *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens*

Trotz nur einer Vergleichstherapie geht es auch um die Anwendungsgebiete und aufgrund der Differenzierung natürlich auch um die Datenlage.

Meine Frage an MSD: Wie sehen Sie diese Differenzierung? Mir wurde mitgeteilt, die Unterteilung in therapie-naiv und therapieerfahren sei akzeptiert, die weiteren Unterteilungen seien jedoch strittig. Deswegen würde ich Sie gerne bitten, dazu Ausführungen zu machen.

Herr Dr. Krobot (MSD SHARP & DOHME):

Vielen Dank, Herr Hess, für die Worterteilung. – Ich möchte kurz darstellen, wie wir das Dossier aufgebaut haben. Victrelis® hat ein einheitliches Anwendungsgebiet; man könnte auch sagen: eine einheitliche Indikation. Innerhalb dieser einheitlichen Indikation gibt es namentlich zwei Gruppen: die therapie-naiven Patienten und die therapieerfahrenen Patienten. Für diese beiden Gruppen haben wir das Dossier komplett stratifiziert für alle Endpunkte aufgebaut. Es gibt weiterhin, eine Ebene tiefer, innerhalb

jeder Patientengruppe Subgruppen. Nach Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index usw. wurden etwa ein Dutzend Subgruppen pro Studie vorab spezifiziert, darunter auch Patienten mit und ohne Zirrhose. Wir haben bezüglich aller Subgruppen Interaktionstest vorgelegt.

Im Unterschied dazu hat das IQWiG vier Anwendungsgebiete definiert, und zwar zum einen das Anwendungsgebiet der therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose, weiterhin das Anwendungsgebiet der therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose, dann die Subgruppe der Zirrhotiker zu einer dritten eigenständigen Indikation und die Subgruppe der Nullresponder ebenfalls zu einer eigenständigen vierten Indikation erhoben.

Das ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht; denn Victrelis® hat ein einheitliches Anwendungsgebiet mit zwei namentlich genannten Gruppen. Deswegen finden wir es auch nicht sachgerecht, dass zum Beispiel den Patienten mit Zirrhose der Zusatznutzen aberkannt wurde, weil angeblich für diese Subpopulation ein komplett stratifiziertes Dossier, also stratifiziert bezüglich aller Endpunkte, hätte eingereicht werden müssen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es dazu weitere Ausführungen vonseiten der Anzuhörenden? Bestätigen Sie das, was vorgetragen wurde? Vertreten Sie andere Meinungen? – Herr Professor Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):

Vielen Dank, Herr Hess. – Aus klinischer Sicht ist es einfach so, dass wir bei den Patienten sicherlich zwischen den therapie-naiven und den therapieerfahrenen Patienten unterscheiden müssen. Ich glaube, das ist auch unstrittig und bedarf keiner weiteren Diskussion. Die Frage ist ja hier, inwieweit Patienten mit Zirrhose noch einmal einer besonderen Betrachtung bedürfen. Zwei Aspekte sind hierbei zu berücksichtigen:

Der erste Aspekt ist das Risiko, das diese Patienten durch ihre Erkrankung haben, und dementsprechend der mögliche Nutzen durch eine erfolgreiche Therapie. Die Darstellungen in der Publikation haben bereits gezeigt, dass es um ein Patientenkollektiv geht, das ein besonders hohes Risiko bezüglich der Endpunkte hat und dementsprechend von einer erfolgreichen Therapie auch einen ganz besonders hohen Nutzen hat. – Das ist der eine Aspekt.

Der andere Aspekt ist aber dann die Frage des Ansprechens auf diese Therapie, also die Risiko-Nutzen-Abwägung einer Therapie dieser Patientengruppe. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen durchgängig, dass bei Patienten mit Zirrhose das Ansprechen auf die Vergleichstherapie – dazu gibt es entsprechende Daten – schlechter ist als bei

Patienten, die noch keine Zirrhose haben. Deswegen ist unser Wunsch, dass auch für dieses Patientenkollektiv gezeigt wird: Wie ist das Ansprechen, und welche Nebenwirkungen gibt es? Denn das ist ein Patientenkollektiv, das aus Sicht des klinisch behandelnden Arztes ganz besonders einer effektiven Therapie bedarf.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Gibt es Fragen von unserer Seite? – Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Herr Grandt, Sie sagen ja, dass die Unterteilung in Patienten mit Fibrose und Patienten ohne Fibrose nachvollziehbar sei. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie eben aber auch gesagt, dass dann in der Konsequenz gerade die Patienten mit Zirrhose von der Behandlung besonders profitieren können, natürlich immer vorausgesetzt, dass man Nutzen und Risiko abwägt. Ist das so? Ergebnis des IQWiG-Berichtes ist ja, dass für diese Patienten kein Zusatznutzen durch die Therapie belegt ist.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):

Die Veränderung der Gewebestruktur der Leber von ganz normal bis zur histologisch festgestellten Zirrhose geht mit einem kontinuierlichen Umbau der Leber einher. Hinzu kommt, dass die Leberfunktion bei Patienten mit Zirrhose zunächst noch normal sein kann und erst im weiteren Verlauf der Erkrankung bis zu nicht mehr mit dem Leben vereinbare Reduktionen der Leberfunktion mit sich bringt. Das bedeutet also, es ist ein Kontinuum. Wir sagen aber auch: Patienten mit Zirrhose profitieren wegen des erheblich erhöhten Risikos besonders von einer erfolgreichen Therapie. Deswegen ist es unser Wunsch, qualitativ und quantitativ ausreichende Daten zu erhalten, die eine Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Therapie dieses Patientenkollektivs zulassen, sodass man die Patienten mit dem größten Therapiebedarf auch evidenzbasiert behandeln kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Cornberg.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Noch ein kleiner Zusatz: Der Benefit einer SVR bei Zirrhotikern ist natürlich erheblich. Zum einen werden dadurch die leberassozierten Endpunkte verhindert; das ist aufgezeigt worden. Zum Zweiten wird durch eine SVR, wenn der Patient transplantiert wird, die Reinfektion verhindert. Jeder Patient, der aufgrund einer Hepatitis-C-Virus-Infektion transplantiert wird, wird nach der Transplantation reinfiziert. Dann beginnt das Gleiche wieder von vorn. Gelingt

die SVR bei einem Zirrhotiker, ist das extrem wertvoll; denn die Reinfektion wird damit verhindert.

Das Problem ist: Die Therapie ist nicht so effektiv – das muss man bewerten –, und die Datenlage ist im Moment noch unbefriedigend, weil zu wenige Patienten eingeschlossen sind. Es gibt Daten zur Effektivität von Boceprevir bei Zirrhosepatienten. Diese umschließen ein Patientengut von ungefähr 100 Patienten. Vielleicht gibt es noch mehr Daten aus anderen Studien, die noch nicht eingereicht wurden. Das ist Aufgabe von MSD. Sicherlich muss man sagen: Boceprevir ist effektiv bei Zirrhose. Das Problem ist mehr das Backbone. Interferon und Ribavirin sind notwendig für die Therapie, weil es sonst zu Resistenzen kommt. Und das ist natürlich der limitierende Faktor bei dieser Sache.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen zu diesem Punkt, der Unterteilung? – Da das nicht der Fall ist, rufe ich jetzt Punkt 2 der Tagesordnung auf:

Unerwünschte Ereignisse, insbesondere Anämie

Ich bitte zunächst die Sachverständigen, sich dazu zu positionieren. Wie sehen Sie die Nutzen-Risiko-Abwägung, die ja auch das IQWiG vorgenommen hat? Gibt es von MSD den Wunsch, dazu Ausführungen zu machen? – Herr Krobot.

Herr Dr. Krobot (MSD SHARP & DOHME):

Eine Anmerkung vorab: Wir haben festgestellt, dass die Anämie bei den beiden Patientengruppen, den therapienaiven und den therapieerfahrenen Patienten, vom IQWiG sehr unterschiedlich bewertet wurde. Für die therapieerfahrenen Patienten wurden klinische Diagnosen, Ereignisse herangezogen, die im Zusammenhang mit einer Anämie stehen können. Auf der Basis dieser Daten hat man keinen Unterschied gesehen zwischen zweckmäßiger Vergleichstherapie versus Therapie mit Boceprevir. Bei den therapienaiven Patienten war das methodische Vorgehen des IQWiG ein ganz anderes. Hier hat man sich nur Laborwertveränderungen angesehen, also Abfälle des Hämoglobins unter 10 g/dl. Daraus entsteht eine gewisse Bewertungsdiskrepanz.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Wortmeldungen vonseiten der Sachverständigen? – Gibt es Fragen an die Sachverständigen? – Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Die Frage wird am ehesten MSD beantworten können. Wie war die Schwelle zur Gabe von EPO in der RESPOND-2-Studie definiert? Ich habe den Wert zwar für die SPRINT-2-Studie gefunden, aber für RESPOND-2 brauche ich Ihre Hilfe.

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):
Das war identisch, auch bei Hb.

Herr Wiegert:
Das war identisch. Davon bin auch ich ausgegangen.

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):
10 g/dl war die Schwelle gewesen.

Herr Wiegert:
Genau. – Ich habe Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Sie die Wertungen der klinischen Manifestationen der Anämie als patientenrelevant nützlicher empfinden als einfach über den Hb-Wert Anämie zu definieren. Das wird ja auch in MedDRA entsprechend kodiert. Das kann ich nachvollziehen.

Bei der Gabe von EPO ist ja auch noch at the discretion of the investigator dabei. Können Sie eine Aussage darüber machen, inwieweit sich diese nach den 10 g/dl gerichtet haben oder ob noch auf weitere Symptome geachtet wurde?

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):
Das war in den Studien tatsächlich at the discretion of the investigator. Voraussetzung war allerdings, dass die Schwelle von 10 g/dl unterschritten wurde. Das war sozusagen der Diskriminator.

Herr Wiegert:
Ich habe jetzt nur die RESPOND-2-Studie aufgeschlagen. Verwendet wird EPO in der Kontrollgruppe in 21 Prozent der Fälle, in den Verumgruppen steigt der Anteil auf 41 bis 46 Prozent der Fälle. Wenn ich es richtig sehe, findet man, wenn man jetzt MedDRA analysiert, eigentlich in dem Sinne gar keine Anämie, jedenfalls keine deutliche Häufung, was nicht so sehr passt zu einem doppelt so hohen EPO-Gebrauch. Kann man, Ihrer Definition von Anämie folgend, daraus ableiten, dass EPO prophylaktisch gegeben wurde?

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):
Teilweise schon, ja. Hier muss auch die Auswahl der Zentren berücksichtigt werden. Wir haben festgestellt, dass es Zentren gab, die sehr schnell zu EPO gegriffen haben, einfach weil es kostenlos zur Verfügung stand. Wenn Sie Ärzte in Deutschland dazu befragen, werden Sie erfahren, dass sich der eine oder andere auch wünscht, EPO einsetzen zu können. Es ist aber hier nicht zugelassen.

Keinen Unterschied sieht man jedoch im Outcome dieser Zentren. Egal, ob ein großer oder ein niedriger EPO-Einsatz erfolgte, man sieht keinen Unterschied im Outcome, auch über die gesamte Studie hinweg nicht. Es macht also keinen Unterschied im Erreichen der SVR-Rate, ob man die

Anämie mit EPO behandelt oder ob man sie sozusagen traditionell mit Ribavirin-Reduktion behandelt.

Herr Wiegert:
Wir haben ja in Deutschland eine etwas andere Versorgungsrealität. Die prophylaktische Gabe von EPO wäre, glaube ich, gar nicht zugelassen. Sie haben aber auch andere Maßnahmen vorgestellt, wie man darauf reagieren kann. Das geht laut Fachinfo zum Beispiel über die Reduktion der Ribavirindosis. Bei einem Hb von < 10 würde man die Dosis reduzieren, bei einem Hb von < 8,5 würde man Ribavirin komplett anhalten. Ich hatte gewissermaßen erwartet, dass das – ein Markt wie der in Deutschland ist ja nicht mit dem von Liechtenstein gleichzusetzen – auch in der Studie Berücksichtigung gefunden hätte; denn die Monotherapie von Boceprevir wird ja nicht verfolgt, weil es dann schnell zu einer Resistenzbildung kommt.

Welche Maßnahmen haben Sie in der Studie ergriffen, um zu überprüfen, ob es zum Beispiel bei der Gruppe derer, bei denen das Ribavirin reduziert oder sogar abgesetzt wurde – sie sind in der Studie wahrscheinlich wegen des EPO-Gebrauchs unterrepräsentiert –, zu einer gesteigerten Resistenzbildung oder zu einem gesteigerten Nichtansprechen auf die Therapie kommt?

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):
Es gibt eine Auswertung – das habe ich eben schon einmal gesagt –, die zeigt, dass das Erreichen der SVR-Rate genauso hoch ist, egal, ob man EPO verwendet oder ob man Ribavirin reduziert. Dazu ist ein Hinweis vorhanden.

Man muss allerdings sagen: Die Ribavirin-Reduktion sieht man bis dato ein bisschen kritisch, weil man in der Standardtherapie die Erfahrung gemacht hat, dass sich durch Ribavirin-Reduktion auch die SVR-Rate reduzieren kann. Also: Die Ribavirin-Dosierung ist in der Standardtherapie von immenser Bedeutung. In der Triple-Therapie scheint dies nicht mehr so der Fall zu sein.

Insofern kann man gemäß dieser ersten Auswertung, dieser ersten Analyse – dazu müssen sicherlich noch weitere Studie erfolgen – in der Triple-Therapie mit der Ribavirin-Reduktion anscheinend etwas leichter umgehen, weil es keinen Unterschied im Erreichen der SVR-Rate gibt, egal, welche Methode man verwendet.

Herr Lang (MSD SHARP & DOHME):
Ich möchte noch einen Punkt ergänzen. Man muss auch zwischen der Studiensituation und der realen Situation hier in Deutschland unterscheiden. Internationale Multi-Center-Studien berücksichtigen natürlich unterschiedliche Therapiepflogenheiten über verschiedene geografische Situationen hinweg. Wir haben hier in Deutschland in Abstimmung mit dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ein Schulungsprogramm mitimplementiert, das Anleitungen für das Management der Anämie gibt. Dabei wird ausdrücklich der Einsatz von EPO ausgelassen, eben weil es in Deutschland nicht zugelassen ist, und ausschließlich auf die Steuerung der Begleitmedikation zurückgegriffen.

Herr Wiegert:

Es folgt eine etwas schwierigere Frage. Haben wir die Zahlen für die spezielle Auswertung für die Reduktion und Abwertung des Ribavirin bereits, oder könnten Sie uns diese noch zukommen lassen?

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME): Meinen Sie die Auswertung bezüglich der SVR-Rate, wenn man Ribavirin reduziert?

Herr Wiegert:

Ja, genau.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME): Ja, die Daten haben wir. Die können wir Ihnen geben.

Herr Wiegert:

Wunderbar. Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wir kommen jetzt zu einigen ergänzenden Antworten der Sachverständigen. – Herr Cornberg.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Ich möchte zum ersten Punkt ergänzen, dem Einsatz von EPO. Wir haben auch an den Studien teilgenommen. Natürlich setzt man EPO, wenn es frei verfügbar ist, ein. Wenn der Hb < 10 war, haben wir es, selbst wenn keine symptomatische Anämie da war, auch eingesetzt. Jetzt verschreiben wir Boceprevir, wir haben schon 20 Patienten behandelt. Da machen wir das nicht.

Es gibt eine klare Expertenempfehlung aus Deutschland, an der auch ich beteiligt bin; in dieser wird der generelle Einsatz von EPO nicht empfohlen, sondern das Management durch Ribavirin-Reduktion. Wir kennen die Daten. Sie sind auf einer Lebertagung präsentiert worden. Die Daten sind verständlich. Man soll natürlich mit der optimalen Ribavirin-Dosis anfangen. Die Anämie kommt prinzipiell erst nach einigen Wochen, sodass dann die Ribavirin-Reduktion erfolgen kann. Wichtig ist die optimale Dosis zu Beginn der Therapie. Dann ist die Viruslast schon extrem gesenkt. Das erklärt vermutlich, warum die Ansprechraten genauso sind, wenn man Ribavirin reduziert. – Das nur zur Ergänzung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):

Aus Sicht der AkdÄ möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass wir nicht nur, weil es in Deutschland so üblich ist, den Einsatz von Erythropoetin bei diesen Patienten kritisch sehen. Erythropoetin ist ja ein Wachstumsfaktor. Ich glaube, ich brauche, die Diskussion nicht zusammenzufassen. Es ist ja die Frage diskutiert worden, inwieweit EPO, wenn es bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen eingesetzt wird, das Auftreten von progressiven Tumoren oder das Auftreten von Metastasen begünstigt, sodass man in Situationen, in denen man es nicht muss, Erythropoetin nicht gerne einsetzt.

Ich verweise auch auf die Empfehlung der Bundesärztekammer zum Einsatz von Blutprodukten. Demnach ist ein Hb von 10 g/dl überhaupt keine Indikation für eine therapeutische Intervention. Ich würde sagen: Dieser Teil der Studie ist nicht nur aus erstattungsrechtlichen Gründen, sondern auch aus grundsätzlichen medizinischen Überlegungen auf unsere Realität so nicht zu übertragen und sollte so auch nicht übertragen werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich möchte Sie an diesem Punkt noch einmal quälen. Verhält es sich so, dass wir eigentlich keine validen Daten haben, dass für das zugelassene Regime ohne EPO, so wie es in Deutschland anzuwenden ist, auch tatsächlich vergleichbare SVR-Werte herauskommen wie mit prophylaktischer bzw. nichtprophylaktischer Gabe von EPO?

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Doch, es gibt eine Auswertung, nämlich die, die ich vorhin angeführt habe. Sie zeigt, dass man, wenn man Ribavirin reduziert, dieselben SVR-Raten erreicht, wie wenn man EPO einsetzt.

Frau Dr. Grell:

Dann verstehe ich nicht, warum Sie EPO mit all den Gefährdungen, die Herr Dr. Grandt genannt hat, eingesetzt haben.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Weil es eine internationale Studie ist und in anderen Ländern anders vorgegangen wird.

Frau Dr. Grell:

Aber ich kenne keine einzige Zulassung eines EPO-Produkts zum Beispiel in den USA für diese Indikation.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Cornberg.

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Ganz kurz zur Ergänzung: In den USA ist der Einsatz von EPO gang und gäbe. Schon seit Mitte 2005 wird EPO dort regelmäßig zur Beherrschung der Anämie eingesetzt. Das ist so. Es gibt auch einige Studien dazu, die zeigen: Die Adhärenz der Therapie ist gesteigert. Es gibt bisher keine Daten zur erhöhten SVR unter EPO. Das war immer das Limit, warum wir uns auch in der deutschen Leitlinie dagegen ausgesprochen haben. Wir versuchen hier nämlich, die Therapie evidenzbasiert zu gestalten. In den USA wurde das anders gesehen. Dort wurde EPO in weitem Umfang eingesetzt, und es gibt viele Studien dazu. Es wurde kürzlich auch wieder eine veröffentlicht, die ganz klar zeigt: Eine zusätzliche Gabe von EPO erhöht nicht die SVR-Rate.

Frau Dr. Grell:

Wissen Sie, es hilft mir leider überhaupt nicht weiter, wenn Sie sagen: Es gibt Studien. Sie müssten dann auch wirklich die Quelle benennen. Würden Sie das bitte nachholen?

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Diese Studien kann ich Ihnen gerne zitieren oder vorlegen. Afdal ist der Erstautor dieser Studie zur Gabe von EPO, die die erhöhte Adhärenz der Therapie beschreibt. SVR wurde dort nicht verbessert. Auf dem amerikanischen Leberkongress wurde jetzt eine weitere Studie genannt. Ich müsste meinen Computer einschalten; dann könnte ich Ihnen auch diese Studie präzise benennen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Jetzt Frau Bemba.

Frau Bemba:

Als Patientenvertreterin sehe natürlich auch ich die Gabe von EPO prinzipiell sehr kritisch. Aber ich habe noch eine andere Frage. Ich meine mich erinnern zu können, gehört zu haben, dass man zur Beschränkung der Anämie auch die Gabe von Boceprevir auf zwei Drittel der Tagesdosis verringern kann. Kann das sein?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Lang.

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):

Nein. Die Dosis von Boceprevir darf nicht reduziert werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Jetzt noch die Antwort von Herrn Professor Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ):

Ich will das nur kurz etwas ergänzen, nachdem es eben um die Haltung der Amerikaner ging. Die FDA hat eine Warnung vor dem EPO-Einsatz herausge-

geben, sodass unsere Warnungen, wie ich glaube, im internationalen Umfeld kongruent sind.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Jetzt Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Wir sind jetzt ein bisschen in die EPO-Diskussion abgedriftet. Das war gar nicht so sehr meine Zielrichtung, obwohl das natürlich auch sehr interessant war.

Ich sprach zwar vom prophylaktischen Einsatz von EPO. Dabei ging es mir allerdings nicht um EPO, sondern um die Anämie. Angesichts dessen, wie oft EPO verwendet wurde, erwarte ich eigentlich, dass das Thema Anämie in der Versorgungsrealität ohne Prophylaxe tatsächlich eine größere Rolle spielt, als das in der Studie abgebildet wurde. Was meinen Sie dazu?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Lang.

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):

Anämie spielt mit Sicherheit eine Rolle. Deshalb haben wir auch ein Schulungsprogramm zum Anämiemanagement mitimplementiert. Aber ich denke, dass beispielsweise Herr Professor Cornberg oder jemand, der in der täglichen klinischen Versorgung tätig ist, dazu noch umfassender Auskunft geben kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Kaiser:

Herr Cornberg, ich habe eine Nachfrage. Wenn ich Sie eben richtig verstanden habe, dann haben Sie einerseits gesagt, dass Sie an den Studien teilgenommen haben und dass Sie, weil es multinationale Studien waren und nach dem Studienprogramm die EPO-Gabe möglich war, diese durchaus auch durchgeführt haben. Auf der anderen Seite haben Sie gesagt, dass Sie sich in der Leitlinie dagegen ausgesprochen haben, weil Sie evidenzbasiert handeln wollen. Das ist für mich ein kleiner Widerspruch. In der Studie in Deutschland ist also nicht evidenzbasiert gehandelt worden, aber in den Leitlinien ist das vorgesehen.

Man hätte sich ja auch vorstellen können, dass man in den Zentren so behandelt, wie in den jeweiligen Ländern behandelt wird. Es ist ja zum Beispiel ganz offensichtlich Konsens, dass man in Deutschland eine Strategie ohne EPO und nur über Ribavirin-Dosisreduktion fahren sollte. Dann könnte man in den Auswertungen – vielleicht gibt es ja solche Analysen – herausfinden, ob sich länder- bzw. zentrumsspezifisch unterschiedliche Effekte zeigen

Ich bin mir nämlich nicht sicher, ob die Analyse, die Sie jetzt angegeben haben, tatsächlich zu einer validen Aussage führen wird, weil gegebenenfalls in Ihrer Analyse die Randomisierung durchbrochen ist. Wünschenswert wäre es, zu wissen, ob bei randomisierter Zuordnung die grundsätzliche Therapiestrategie ohne Anwendung von EPO und mit Ribavirin-Dosisreduktion, die aufgrund der Anämie häufiger unter Boceprevir durchgeführt wird als unter der Vergleichstherapie, zu den gleichen Ergebnissen führt.

Deswegen eine zweigeteilte Frage, Herr Cornberg. Zum Ersten: Ist es diskutiert worden, in Deutschland vielleicht nach der eigenen Leitlinie zu handeln statt so, wie die Studie es vorsieht? Und zum Zweiten: Gibt es gegebenenfalls in anderen Ländern Zentren, wo die EPO-Gabe von vornherein ausgeschlossen war, sodass man eine zentrumspezifische Analyse durchführen könnte?

Herr Dr. Cornberg (Deutsche Leberstiftung):

Zur EPO-Gabe in den Studien: Erstens. Wenn wir an Studien teilnehmen, richten wir uns ganz klar nach dem Studienprotokoll. Aber das ist natürlich interessant. Die EPO-Diskussion ist erst seit kurzem abgeschlossen. Es gab lange Zeit eine Diskussion darüber, ob EPO helfen kann, durch bessere Adhärenz die SVR-Rate zu erhöhen. Deswegen haben wir das natürlich eingesetzt und auch deshalb, weil die wissenschaftliche Frage zu diesem Zeitpunkt noch nicht beantwortet war.

Zweitens. Es gibt gerade eine randomisierte Studie auf Basis genau dieses Prinzips. Die Daten werden sehr bald verfügbar sein. Vielleicht kann MSD dazu etwas sagen. Bei dieser Studie wird bei einem Hb unter 10 exakt randomisiert, ob Ribavirin reduziert oder EPO gegeben wird. Auch an dieser Studie nehmen wir teil. Die Daten werden bald verfügbar sein. Dann kann das abschließend beurteilt werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wendel-Busch hatte sich auch noch einmal gemeldet.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Das ist genau das, was auch ich sagen wollte. Derzeit läuft eine randomisierte Studie, die Einsatz von EPO und Nichteinsatz von EPO vergleicht und prospektiv schaut, wie sich EPO-Einsatz versus Ribavirin-Reduktion tatsächlich verhält.

Das, was ich vorhin angeführt habe, bezog sich auf die retrospektive Auswertung. Diese zeigt, dass es keinen Unterschied gibt. Davon gehen auch wir aus. Die Daten aus der prospektiven Studie müssten im Laufe des Jahres zur Verfügung stehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Hüppe hatte sich noch gemeldet, dann Frau Haas.

Herr Dr. Hüppe (bng):

Es geht erst einmal um die Versorgungsrealität. Als niedergelassener Gastroenterologe setzt man kein EPO ein. Das hat ja etwas mit der Zulassung zu tun. Die Frage ist vielmehr: Wie managen wir Patienten? Schon bis jetzt war es ein Problem, dass man mit Interferon oder Ribavirin häufig – häufig heißt: 30 bis 40 Prozent aller Patienten – eine Anämie mit einem Hb-Wert < 10 erzielt hat. Daher waren wir gezwungen, zwei Lösungsstrategien vorzuhalten: entweder die Ribavirin-Dosis zu reduzieren oder gegebenenfalls sogar Transfusionen zu injizieren, wobei wir in unserer Praxis wenig Erfahrung mit Transfusionen haben, sondern primär Ribavirin reduziert haben.

Es gibt neuere Analysen – die Literaturquelle kann ich jetzt nicht genau angeben; es handelt sich um auf Kongressen publizierte Daten –, dass die Anämie in der Standard-of-Care-Therapie, also Interferon oder Ribavirin, eher ein positiver Prädiktor war für ein Therapieansprechen, die SVR-Rate also erhöht war, wenn man eine Anämie erzielen konnte. Insofern: Wenn man jetzt zu neuen Therapieregimen übergeht, wäre es vorstellbar, dass man zweifelsfrei und verantwortlich die Ribavirin-Dosis reduzieren kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Haas.

Frau Haas:

Ich möchte MSD bitten, das Feld der letzten drei Fragen einfach noch einmal ein bisschen konkreter zu benennen. Wie sahen die Ergebnisse ausschließlich in der Subgruppe, die kein EPO bekommen hat, bezüglich anämieassoziierter Kriterien wie Krankenhausaufenthalte, Transfusionsbedarf, Ribavirin-Reduktion aus, und zwar vollständig abgesehen von der in der Studie vorgesehenen EPO-Medikation? Wir können das ja jetzt nur deshalb schwer einschätzen, weil es diesen Mix gibt. Wir müssen uns ja praktisch darauf konzentrieren, was ohne EPO passiert, um dieses unerwünschte Ereignis hier besser bewerten zu können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wendel-Busch.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Das geht momentan über meinen Kenntnisstand hinaus. Die Daten habe ich hier nicht parat. Wir können sie Ihnen aber gerne nachreichen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sie können sie nachreichen. Gut. Vielen Dank. – Herr Professor Treichel.

Herr Prof. Dr. Treichel (AkdÄ):

Ich möchte noch einmal an wissenschaftliche Korrektheit erinnern. Wir können jetzt die Daten, die erhoben worden sind, mit einer sehr geringen wissenschaftlichen Validität nochmals analysieren, weil das nicht Endpunkt dieser Studien war. Das ist ganz klar. Insofern halte ich es auch für vollkommen irrelevant, jetzt eine Diskussion plus/minus EPO zu führen.

Noch etwas sowohl zur wissenschaftlichen als auch zur klinischen Versorgungsrealität:

Die Wissenschaft ist ja, bevor es zu einer klinischen Entscheidung kommt, immer sehr im Fluss. Die Diskussion, wie und wo diese Studie aufgelegt werden sollte, fand zu einem Zeitpunkt statt, wo EPO noch nicht so im Fokus der Kritik gestanden hat. Insofern ist der Einsatz vollkommen verständlich, insbesondere international. Damit möchte ich noch einmal das ergänzen, was MSD sagte, und auch erklären, warum Herr Cornberg damals gesagt hat: An der Studie nehmen wir teil.

Klinisch ist die Versorgungsrealität ohne Zweifel so, dass es sich um ein hochkomplexes Patientengut handelt. Wir hatten einen Patienten, der zusätzlich zur Boceprevir-Therapie eine Norovirusinfektion hatte. Da braucht man schlichtweg ärztlichen Verstand, und den kann man wissenschaftlich nicht messen. Bei dem Patienten haben wir das beispielsweise – ich weiß nicht, wer von Ihnen schon einmal das „Vergnügen“ einer solchen Infektion hatte – einfach durchgehalten, unter stationären Bedingungen. Natürlich ist das eine Therapie, die sehr, sehr komplex ist; das ist gar keine Frage.

Wichtigster Punkt meiner Wortmeldung ist folgender: Wir müssen Wissenschaft dahin tun, wo sie hingehört, und wir müssen präzise bleiben. Die Lösung zur Analyse der Daten – sie mögen wissenschaftlich noch so interessant sein, und wir können dann wieder Projekte starten – wird die Studie, die Herr Cornberg genannt hat, bringen. Die Ergebnisse müssen wir schlichtweg abwarten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen zu diesem Komplex? – Das ist nicht der Fall. Ich würde jetzt gerne zu Punkt 4 überleiten. Aber vorher noch Herr Bergemann.

Herr Dr. Bergemann (Abott):

Ich wollte noch eine Anmerkung zu Punkt 3 machen, und zwar zum Themenfeld „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“. Dieses ist hier bisher noch gar nicht erörtert worden. Ich dachte, das sprechen Sie noch an, bevor wir zum nächsten Punkt übergehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich bin hier bloß der Moderator und nicht so tief in der Materie drin wie Sie. Sie weisen darauf hin, dass dazu noch keine Ausführungen gemacht worden sind. Bitte, tun Sie das jetzt.

Herr Dr. Bergemann (Abbott):

Ich denke, dass „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ ein ganz wichtiger Punkt ist, insbesondere hinsichtlich der Frage des Ausmaßes. In seiner Beurteilung hat das IQWiG ja geschrieben, dass es nicht möglich ist, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren, aus welchen Gründen auch immer. Wir sind der Meinung, es ist sehr wohl möglich, das Ausmaß anzugeben. Wir haben eine eigene Meta-Analyse mit den beschriebenen, bereits erwähnten Daten von Backus aus 2011, von Bruno aus 2007, von Morgan aus 2011, von Singal aus 2010 – eine eigenständige Meta-Analyse über SVR – und von Velosa aus 2011 durchgeführt. Wir können somit sehr wohl die oberen 95 Prozent-Konfidenzintervallgrenzen angeben. Das haben wir in unserer Stellungnahme auch getan. Es ist sehr wichtig, zu klären, warum es vom IQWiG als nicht möglich angesehen wird, das Ausmaß zu quantifizieren. Es ist quantifizierbar, wenn man eine entsprechende Meta-Analyse durchführt. Wir haben die Daten ja angegeben. Ich denke, es ist ganz wichtig, dass das mitbeachtet wird.

Die Zahlen sprechen für sich. Wenn man nur die unterschiedlichen Werte nimmt, kommt man zu einem 95-Prozent-Konfidenzintervall. Die Ergebnisse für die oberen Grenzen liegen bei SPRINT-2 für Overall-Survival bei 0,88, 0,73, 0,83; bei RESPOND-2 sind es ähnliche Werte. Wenn man Overall-Survival plus orthotope Lebertransplantation nimmt, kommt man auf Werte von 0,78. Wenn man bei dieser Patientengruppe die Werte für die leberbezogene Mortalität nimmt, kommt man auf obere Grenzwerte von 0,86 bzw. 0,81. Ich denke, das ist ein ganz deutliches Ergebnis. Zu sagen, es ist nicht quantifizierbar, wäre ja höchst unzufriedenstellend. Es ist also doch möglich, das durchzuführen.

Zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Aufgrund der Daten für Overall-Survival und aufgrund der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Studien sollte das als Beleg eingestuft werden und nicht nur als Wahrscheinlichkeit. Das Ausmaß variiert zwar, je nachdem, wo man sich jetzt entlanghangelt – so will ich es einmal ausdrücken; es bewegt sich ja gerade um die Grenze von 0,85 herum; mal liegt es drunter, mal drüber –, aber das Ausmaß ist, wenn man die gleichen Grenzwerte nimmt, wie sie bei Ticagrelor verwendet worden sind, zwischen beträchtlich und erheblich einzustufen. Das Gleiche gilt dann auch für die RESPOND-Patienten.

Ich denke, es war wichtig, das noch in aller Kürze anzusprechen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, dass Sie es angesprochen haben. Gibt es dazu weitere Ausführungen vonseiten der Sachverständigen oder von MSD?

Herr Dr. Lang (MSD SHARP & DOHME):

Nur eine kleine Ergänzung, weil das letztlich auf den Punkt SVR zurückführt, den wir eingangs sehr intensiv diskutiert haben. SVR bedeutet dauerhafte Viruselimination. Dauerhafte Viruselimination bedeutet Heilung. Für diese Entität gibt es nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung eine eigene Kategorie, weil das eben Heilung entspricht. Deshalb ist das Ausmaß nach unserem Verständnis als erheblich anzusehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen zu dem Thema „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“? – Gibt es dazu von unserer Seite noch Fragen? – Das ist nicht der Fall.

Dann rufe ich jetzt Punkt 4 auf:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

Gibt es dazu Fragen von unserer Seite? Sind die Gruppen hinreichend definiert? Es ergibt sich natürlich aus diesen vier Anwendungsgebieten unter Umständen das Problem, dass die Differenzierung nicht ausreichend war. Es ist ja für die späteren Verhandlungen relevant, Herr Kaesbach, ob die Patientengruppen klar definiert sind. Ist das der Fall?

Herr Kaesbach:

Zumindest hinsichtlich der beiden Gruppen therapie-naiv und therapieerfahren, ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Deswegen habe ich an der Stelle nach. Diese beiden Gruppen sind ja klar. Sie haben das vorhin dargestellt. Sie haben das klar gegliedert und die Gruppenbildung und Anwendungsgebiete genannt. Dann haben Sie zwar Interaktionstests gemacht für die anderen, aber keine eigene Bewertung vorgenommen. Das heißt, diese Daten fehlen. Wenn man diese Aufteilung übernehmen würde – Konjunktiv! –, hätten wir für die Patienten mit chronischer Hepatitis und mit Zirrhose sowie für die Patienten mit chronischer Hepatitis mit Nullresponse Patientengruppendefinitionsprobleme. Ist das richtig?

Herr Kaesbach:

Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja. Das können wir jetzt nur so feststellen. Die Frage wäre jetzt, ob es dazu ergänzende Daten gibt oder nicht.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Es gibt ergänzende Daten für die Nullresponder und auch für die Zirrhotiker. Es ist ja vom IQWiG angemahnt worden, dass wir eine Studie nicht berücksichtigt haben. Diese Studie, die kein Akronym, sondern eine P-Nummer hat, haben wir unserer Stellungnahme beigelegt.

Es gibt eine neue Studie, die tatsächlich erst nach Einreichung des Dossiers auf dem amerikanischen Leberkongress präsentiert wurde, nämlich die PROVIDE-Studie, in der man Nullresponder untersucht hat. Auch diese haben wir mit unserer Stellungnahme eingereicht. Die PROVIDE-Studie zeigt, dass man bei sogenannten Nullrespondern, also denjenigen, die weniger als 2 log Abfall innerhalb der ersten acht Wochen haben, im Standardarm eine Steigerung der SVR-Rate von 0 im Prinzip auf 40 Prozent erreichen kann. Das korreliert mit der Subgruppenauswertung aus der RESPOND-2-Studie, wo wir bei einem ähnlichen vergleichbaren Patientenklientel – das war definiert „weniger als 1 log Virusabfall in der Woche vier“ – eine SVR-Rate von 33 Prozent haben. Das ist auch vergleichbar mit den Daten, die für den zweiten Proteaseinhibitor vorliegen, der ebenfalls SVR-Raten in dieser Größenordnung bei Nullrespondern aufweist.

Es gibt also zusätzliche Daten, die erst verfügbar waren, nachdem das Dossier eingereicht wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Die haben Sie mit Ihrer Stellungnahme eingereicht?

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Ja. Die haben wir mit unserer Stellungnahme eingereicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Wiegert noch einmal.

Herr Wiegert:

Bei den Patientengruppen geht es natürlich darum, wer therapiert werden kann. Die Absorption von Boceprevir ist ja abhängig von der Nahrungsaufnahme. Da es dreimal täglich genommen wird, ist die Absorption von dreimal täglicher, regelmäßiger Nahrungsaufnahme abhängig. Es ist außerdem ein starker Inhibitor im CYP3A4/5-System. Darüber werden auch andere Stoffe verstoffwechselt. Bei der Patientengruppe Hepatitis C sind natürlich die Substanzen Buprenorphin, Methadon, Flunitrazepam, Midazolam und Kokain interessant, bei denen man wie bei einem starken Inhibitor mit einer Verfünffachung der Area under the Curve rechnen würde, eventuell sogar mehr. Sie haben ja den Midazolam-Vergleich gemacht. Daran sieht man, dass der Spitzenspiegel bei 177 Prozent liegt.

Aus meiner Sicht ist es schwierig, sich damit einer Sanierung der Hauptansteckungsquelle zu nähern.

hern. Im Rahmen der Stellungnahmen wurde die Studie von Natasha Martin vorgelegt, die angibt, dass 3 bis 4 Prozent in dieser Population tatsächlich therapiert werden. Folgende Frage: Inwieweit sehen Sie Potenzial bei Boceprevir bzw. Boceprevir als geeignet an, um sich dem Hauptpool der aktiv i.v.-Drogenabhängigen zu nähern, also denen, bei denen tatsächlich das Hauptrisiko besteht, weil sie Needle-Sharing betreiben? Gemeint sind die wirklich Schwerabhängigen, die nicht in einem Methadonprogramm sind und nicht ihre Spritzen extra beziehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ist das eine Frage, die auf die Patientengruppen abzielt?

Herr Wiegert:

Es geht eindeutig um die Patientenzahlen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Okay. – Dann bitte ich Frau Wendel-Busch, dazu etwas zu sagen.

Frau Dr. Wendel-Busch (MSD SHARP & DOHME):

Vielleicht kann ich in diesem Zusammenhang auf Herrn Hüppe verweisen, der in seinen Kohorten untersucht hat, wie i.v.-drogenabhängige im Vergleich zu nicht-i.v.-drogenabhängigen Patienten abschneiden.

Natürlich gibt es ein Interaktionspotenzial durch den Abbauweg, wobei man sagen muss, dass Boceprevir über zwei verschiedene A3-Isoenzyme abgebaut wird. Es gibt also immer noch einen Alternativabbauweg. Man sieht auch, dass sich die Area under the Curve in vielen Fällen nicht so dramatisch verschiebt wie beim zweiten Proteaseinhibitor. All diese Interaktionspotenziale werden jetzt detailliert daraufhin untersucht, inwieweit man tatsächlich Dosisanpassungen vornehmen muss oder nicht.

Insgesamt kann man sagen, dass man i.v.-drogenabhängige bzw. ehemals i.v.-drogenabhängige Patienten, wenn sie zur Therapie bereit und motiviert sind, häufig sogar leichter als Normalpatienten durch die Therapie bekommt. – Vielleicht kann Herr Hüppe noch etwas dazu sagen.

Herr Wiegert:

Bevor Herr Hüppe etwas dazu sagt, will ich meine Frage konkretisieren, weil Sie diese nicht ganz beantwortet haben. Es geht nicht um die ehemals Drogenabhängigen – da besteht gar keine Frage –, sondern um die aktiven i.v.-Drogennutzer, die Needle-Sharing betreiben, die ein hohes Infektionsrisiko haben und die im Regelfall völlig entordnet leben.

Ich meine bei der Area under the Curve auch nicht die von Boceprevir, sondern die von Flunitra-

zepam und von Kokain. Das sind ja meistens polytoxicomane Patienten.

Da meine Frage gleich noch an die anderen Experten weitergegeben wird, würde ich gerne wissen: Inwieweit wird diese Patientengruppe, von der ich rede – es geht nur um diese Patientengruppe –, in den Erfahrungen, die Sie gesammelt haben, abgebildet?

Herr Dr. Hüppe (bng):

Wenn ich jetzt diese Frage beantworte, bitte ich zu bedenken, dass ich kein Substitutionsdoktor, sondern Gastroenterologe bin, aber einen Überblick über die entsprechenden Daten habe. Wenn die Patienten compliant sind, das heißt, wenn sie eine hohe Disziplin und Therapietreue haben, dann geht das exzellent.

Die Gruppe, die Sie hier beschreiben, kann man nach meiner Wahrnehmung damit nicht behandeln. Man kann sie auch nicht mit Interferon und Ribavirin behandeln. Sie brauchen Compliance für die Proteaseinhibitoren und zunehmende Compliance für die Effektivität der Therapie.

Angesichts des Interaktionsproblems mit anderen Medikamenten, das gemanagt werden muss, ist es, glaube ich, fatal, solche Patienten zu behandeln.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Vielen Dank. – Herr Professor Treichel.

Herr Prof. Dr. Treichel (AkdÄ):

Es geht in dieselbe Richtung. Die Patienten gehören nicht behandelt; sie stellen aber zurzeit eine verschwindende Minderheit des Problems dar. Ich denke, in den Studien waren sie ausgeschlossen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Damit ist das beantwortet. – Frau Haas.

Frau Haas:

Ich habe eine Frage an Frau Wendel-Busch bezüglich der schon erwähnten neuen Daten zu den Non-Respondern. Auch hier wäre für uns interessant zu wissen, wie groß die Gruppe der Zirrhotiker in diesen neuen Daten ist. Denn das erwartete Therapiepotenzials für diese Gruppe ist ja vielleicht auch für Sie besonders kritisch.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Becker.

Frau Dr. Becker (MSD SHARP & DOHME):

In der PROVIDE-Studie hatten wir lediglich einen Zirrhotiker-Anteil von 4,2 Prozent.

Frau Haas:

Können Sie etwas zu den Therapieergebnissen bei dieser Subgruppe sagen? Sie hatten vorher für die Gesamtgruppe einen Anstieg von 0 auf 40 Prozent erwähnt.

Frau Dr. Becker (MSD SHARP & DOHME):

Die Zahlen sind sehr klein. Ich kann sie Ihnen im Detail noch nachliefern.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Treichel.

Herr Prof. Dr. Treichel (AkdÄ):

Ich möchte doch noch einmal etwas Erklärendes zur Leberzirrhose sagen. Im Gegensatz zum Beinbruch ist die Leberzirrhose kein definierter Zustand. Wenn Sie zehn Pathologen fragen, wann eine Leberzirrhose vorliegt, hören Sie sicherlich eine ähnlich hohe Anzahl unterschiedlicher Meinungen dazu. Das heißt, hier handelt es sich um einen in gewisser Weise fließenden Prozess. Insofern halte ich bei einem Virostatikum die Diskussion um Leberzirrhose für höchstgradig problematisch. Sie öffnet sicherlich wieder sehr viele Pfade für wissenschaftliche Karrieren; aber für die Bewertung eines Virostatikums hat sie nach unserem Verständnis eine nicht so große Bedeutung.

Bei Patientengruppenanalysen – das ist jetzt wieder reine Wissenschaft – müssen wir insofern sehr genau aufpassen. Sie haben in den verschiedenen Untersuchungen – Meta-Viren, all diese Scores – gesehen, dass es sehr viel Raum für Variabilität gibt: Man kann es nichtinvasiv messen, man kann es histologisch untersuchen usw. Für die Bewertung des Effektes als Virostatikum spielt das letztendlich eine geringere Rolle. Man kann darüber diskutieren, welches Restrisiko bleibt, wenn man das Virus eliminiert hat. Dazu wurden Daten vorgelegt; alle suggerieren: sehr viel Effekt.

Zurück zum Ausgangspunkt: Leberzirrhose ist kein Beinbruch.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Jetzt weiß ich, was der Unterschied zwischen Beinbruch und Zirrhose ist. Das ist für einen Juristen sicherlich ganz wichtig. Ich teile auch Ihre Meinung, dass es unter Juristen unterschiedliche Meinungen gibt.

Wir kommen jetzt zum letzten Punkt:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es dazu noch Fragen unsererseits? – Da haben wir dasselbe Problem, Herr Kaesbach. Die Gruppendifferenzierung macht es für uns problematisch, die Kosten exakt zuzuordnen.

Herr Kaesbach:

Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wird denn in der ergänzenden Studie auch auf die Kosten Bezug genommen? – Frau Becker.

Frau Dr. Becker (MSD SHARP & DOHME):

Nein. In der ergänzenden Studie haben wir keine Kosten ermittelt. Aber wir haben natürlich die Kosten der Therapie für therapienaive und therapieerfahrene Patienten im Dossier als gewichtete Mittel aufbereitet, einfach aus der Überlegung heraus, dass die GKV im Endeffekt für jeden Patienten, egal, ob er ein Frühresponder ist, also kurz therapiert wird, oder ob er lange therapiert wird, bezahlt. Wir könnten Ihnen natürlich auch die obere und die untere Grenze nennen, aber wir haben es eigentlich als eine Art Service für Sie angesehen, dass wir gewichtete Mittel der Kosten errechnet haben. Wenn Sie da etwas mehr Transparenz wünschen, können wir Ihnen die Zahlen zu den oberen und unteren Grenzen gerne noch nachliefern.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Wir kommen mit den Kostenangaben schon klar. Es geht nur um die Frage, wie hoch die Anzahl der Patienten in den beiden Gruppen mit Zirrhose ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich gebe noch einmal die Runde frei. Will jemand noch etwas ergänzen, ausführen oder fragen? – Das ist nicht der Fall. Wir haben das Thema dann wohl hinreichend ausdiskutiert.

Ich bedanke mich, dass Sie hergekommen sind. Wir werden jetzt intern weiterberaten und unsere Entscheidung vorbereiten, wie das in der Verfahrensordnung vorgesehen ist. Wir benötigen noch etwas Zeit – Sie kennen ja den Verfahrensgang –, um die heutige Anhörung und Ihre Stellungnahmen auszuwerten. Wir werden dann am 1. März, auf einer Sondersitzung des Bundesausschusses – dank AMNOG! –, die Entscheidung treffen.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag und eine gute Heimfahrt, falls Sie von weiter her angereist sind. Wir setzen jetzt unsere Arbeit fort.

Vielen Dank.

(Schluss der Anhörung zu TOP 5.1: 11.45 Uhr)

2. Von MSD nach der mündlichen Anhörung eingereichte Unterlagen

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Johnson</i>			
Kopie:			
Eingang: 20. Jan. 2012			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.

162
L

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Tel. +49 89 45 61 - 1193
Fax +49 89 45 61 - 28 1453
karl.krobot@msd.de
www.msd.de



MSD SHARP & DOHME GMBH · Postfach 12 02 · 85530 Haar
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

18. Januar 2012

Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V), Wirkstoff: Boceprevir Mündliche Anhörung v. 10. 01. 2012

Sehr geehrte Damen und Herren,

gerne beantworten wir im Nachgang hiermit drei Fragen, die in der mündlichen Anhörung zur frühen Nutzenbewertung von Boceprevir an uns gerichtet wurden.

1. Führt die Behandlung einer Anämie entweder mit Erythropoetin oder durch eine Ribavirinosisreduktion zu unterschiedlichen SVR-Raten bei Boceprevir beinhaltenden Therapieregimen?

Hierzu legen wir eine Auswertung aus der Konzernzentrale bei, wonach in den beiden Zulassungsstudien eine Reduktion der Ribavirinosis zur Behandlung der Anämie nicht zu niedrigeren SVR-Raten führte. Auch fanden sich keine unterschiedlichen SVR-Raten bei Patienten, die zur Behandlung der Anämie eine Ribavirinosisreduktion erhalten hatten im Vergleich zu Patienten, die mit Erythropoetin behandelt wurden. Dies folgern auch die in diesem Jahre erschienenen Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion (Sarrazin et al., 2012).

2. Liegen Daten vor, inwieweit eine Erythropoetin-Behandlung weitere GKV-Leistungen nach sich zieht?

Wie aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich, waren potentiell kostenintensive, schwerwiegende Ereignisse während bzw. nach der Gabe von Erythropoetin nicht häufiger als ohne Einsatz von Erythropoetin.

Geschäftsführer:
Hanspeter Quodt (Vorsitzender)
Dr. Veit Stoll, Dr. Thomas Lang
Dr. Claus Dollinger
Aufsichtsratsvorsitzender:
Dr. Diethard Solderer

Registergericht:
Amtsgericht München HRB 6194
Steuer-Nr. 143/164/50262
USt-IdNr.: DE 129 420 354

Sitz der Gesellschaft:
Lindenplatz 1
85540 Haar
Tel. +49 89 45 61 - 0
Fax +49 89 460 10 10
www.msd.de

Infocenter:
E-Mail: infocenter@msd.de
Tel. 0800 673 673 673
Fax 0800 673 673 329



	All Patients			
	PR n=547		BOC/PR n=1548	
	198		201	
Median Treatment Duration (Days)	On/After EPO n=131 %	No EPO n=416 %	On/After EPO n=667 %	No EPO n=881 %
Treatment-Related AE	86	97	89	98
Serious AE	5	8	9	10
Death	0	1	0	<1
Dose Modification Due to AE (Any Study Drug)	24	17	31	24
Study Drug Discontinuation Due to AE (Any Study Drug)	8	12	9	14

Kombinierte Analyse therapieaeiver (SPRINT-1/SPRINT-2) und therapieerfahrener Patienten (RESPOND-2)

Weitere Leistungsdaten während bzw. nach Gabe von Erythropoetin liegen derzeit nicht vor. Wir merken allerdings an, dass Erythropoetin in Deutschland nicht zur Behandlung von Anämien, die unter antiviraler Therapie auftreten, zugelassen ist. MSD hat in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte behandelnde Ärzte über Sicherheitshinweise zu Auftreten und Management von Anämie bei Patienten, die mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribaverin behandelt werden, informiert. Als therapeutische Konsequenz beim Auftreten einer Anämie wird in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad eine Verringerung der Ribavirinosis, eine Unterbrechung der Ribavirinanwendung oder das Absetzen von Ribaverin empfohlen. Eine randomisierte klinische Studie (NCT # 01023035) zu SVR-Raten unter Erythropoetin-Behandlung im Vergleich zu einer Ribavirinosisreduktion bei anämischen Patienten ist weit fortgeschritten, so dass die Ergebnisse dieses Jahr erwartet werden.



3. Welche SVR-Raten erreichten zirrhotische Nullresponder in der PROVIDE-Studie?

Wir fügen nochmals Anlage I unserer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Boceprevir bei, wonach bei Einschluss in die PROVIDE-Studie bei drei Patienten eine Leberzirrhose bestand. Einer dieser Patienten erreichte unter Boceprevir Gabe eine SVR (1/3=33%).

Wir hoffen, Ihnen mit diesen Informationen gedient zu haben und stehen für Fragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
MSD SHARP & DOHME GMBH
Outcomes Research

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Thomas Lang".

Dr. med. Thomas Lang
Geschäftsführer/Medizinischer Direktor

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Krobot".

Dr. med. Karl J. Krobot,
PhD (UNC/Epid.), MPH (UNC)
Direktor Outcomes Research / HTA

Referenzen

Sarrazin C, Berg T, Cornberg M et al. Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. Z Gastroenterol 50(1):57-72 2012.

Anlagen

Merck Research Laboratories. SVR rates under anemia management with Erythropoietin (EO) use and/or Ribavirin (R)dose reduction. 18-Jan-2012, NJ, USA.

Merck Research Laboratories. A Single-Arm Study to Provide Boceprevir Treatment in Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Deemed Nonresponders to Peginterferon/Ribavirin in Previous Schering-Plough Boceprevir Studies: Preliminary Summary, 14-Dec-2011, NJ, USA.

3. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hepatitis C (Beratungsanforderung 2011 B 004)

Tabelle 1: Definition der chronischen Hepatitis C:

Quelle	
Sarrazin et al. 2010 ¹ (S3-LL der DGSV)	„Länger als sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV (HCV RNA positiv). Diese kann zu einer klinisch-chemisch und/oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und extrahepatischen Manifestationen führen (chronische Hepatitis C).“
SIGN 2006 (LL) ²	„Ongoing infection with hepatitis C virus beyond the acute phase. Mild disease is present when inflammation of the liver tissue is absent or largely confined to the portal tracts with no evidence of fibrous tissue extending between the portal tracts. Moderate liver disease is described when there is significant inflammation and/or liver cell damage associated with increased fibrous tissue extending beyond the portal tracts but not resulting in nodule formation. Severe disease occurs when patients have developed bridging fibrosis or cirrhosis (histologically proven or otherwise) of the liver, whether there are clinical signs of liver dysfunction or not.“ (S. 2)

¹ Sarrazin et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Update der S3 Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 269–351

² SIGN 2006. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, Nr. 92

Tabelle 2: Für das Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe

	Ribavirin	Peginterferon alfa 2a	Interferon alfa-2a
	Copegus®	(Pegasys®)	(Roferon®)
Anwendungsgebiete (Hepatitis C Behandlung)	<p>Copegus ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C und darf nur als Teil einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a oder mit Interferon alfa-2a angewendet werden. Copegus darf nicht als Monotherapie angewendet werden.</p> <p>Die Kombination von Copegus mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a ist indiziert bei erwachsenen Patienten, die Serum- HCV-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Kombination mit Peginterferon alfa-2a ist auch indiziert bei Patienten mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Kombination von Copegus und Peginterferon alfa-2a ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat.</p> <p>Bitte beachten Sie die Fach-information von Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a für Informationen zur Anwendung des jeweiligen Arzneimittels.</p>	<p>Chronische Hepatitis C:</p> <p>Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion.</p> <p>Pegasys wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat. Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert.</p>	<p>– Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis C bei erwachsenen Patienten, bei denen HCV-Antikörper oder HCV-RNA und erhöhte Serumspiegel der Alaninaminotransferase (ALT) ohne Leberdekompensation vorliegen.</p> <p>– Die Wirksamkeit von Interferon alfa-2a bei der Behandlung der Hepatitis C wird durch die Kombination mit Ribavirin erhöht. Roferon-A sollte als Monotherapie nur bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin angewendet werden.</p>

	Rebetol®	(Pegintron®)	(IntronA®)
	<p>Rebetol ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV Infektion) bei Erwachsenen, Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen und darf nur als Teil eines Kombinations- Dosierungsschemas mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Rebetol-Monotherapie darf nicht angewendet werden. Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Rebetol mit anderen Formen von Interferon (d.h. kein alfa-2b) vor.</p> <p>Naive Patienten</p> <p>Erwachsene: Rebetol ist in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT-Werte) haben und die Hepatitis C Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) positiv sind. In Kombination mit Peginterferon alfa-2b sind auch Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder klinisch stabiler HIV-Co-Infektion eingeschlossen.</p> <p>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche: Rebetol ist, in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-</p>	<p>Erwachsene Patienten:</p> <p>Pegintron ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCVRNA)- positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind</p> <p>Die beste Art, Pegintron bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.</p> <p>Diese Kombination ist indiziert bei naiven Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (Non-Responder bzw. Relapser)</p> <p>Die Interferon-Monotherapie, einschließlich Pegintron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.</p> <p>Pädiatrische Patienten ab 3 Jahren:</p> <p>Pegintron ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die</p>	<p><u>Chronische Hepatitis C</u></p> <p>Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden</p> <p>Erwachsene</p> <p>IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Hepatitis C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind.</p> <p>Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin</p> <p>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche</p> <p>IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.</p> <p>Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert. Es ist unklar, ob</p>

	<p>Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.</p> <p>Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert. Es ist unklar, ob diese Wachstumshemmung reversibel ist. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden</p> <p>Vorbehandelte Patienten</p> <p><i>Erwachsene:</i> Rebetol ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben. Rebetol ist indiziert in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben</p>	<p>HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert. Es ist unklar, inwiefern diese Wachstumshemmung reversibel ist. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden.</p> <p>Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) von Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist ebenfalls zu beachten, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.</p>	<p>diese Wachstumshemmung reversibel ist. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1) Übersicht zu Bewertungen und Evidenz basierend auf:

1. G-BA Beschlüsse, IQWiG-Berichte, (DMPs)
2. Systematische und evidenzbasierte Leitlinien, relevante Studien (Zulassungsstudien)
3. andere Bewertungs-Institutionen

1.1. G-BA Beschlüsse, IQWiG-Berichte, (DMPs)

Es liegen keine G-BA Beschlüsse, IQWiG-Berichte, (DMPs) zur Behandlung der Hepatitis C vor.

1.2 Systematische und evidenzbasierte Leitlinien, relevante Studien

Tabelle 1

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Peginterferon alfa ³	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Naive Patienten	Brok et al. 2010 (Cochrane-Review) ⁴	Sensitivitätsanalyse mit 21 RCTs Ribavirin + Peg-Interferon ⁵ : RR für failure of serum sustained virological response (SVR): RR 0,71 (95%-CI 0,67;0,75)
	Iorio et al. 2010 (Cochrane-Review) ⁶	Therapie von Patienten mit stabiler HIV-Infektion und chronischer HCV: Anteil der Responder nach Behandlung mit Peginterferon + Ribavirin vs. Interferon + Ribavirin: 44% vs. 19% (RR 2,25 95%-CI 1,84;2,75) für sustained virological response (SVR) Subgruppen: - HCV Genotyp 1 (5 RCTs): RR 3,36 (95%-CI 2,33;4,86) zugunsten Peg-INF+Rib. - Peg-INF alpha 2a war 2b überlegen (RR 3,19 [2,33;4,37] vs. RR 1,69 [1,30;2,19])

³ Es befinden sich zwei pharmakologische Varianten von Peg-Interferon auf dem Markt: Peg-INF 2a und Peg-INF 2b. Diese unterscheiden sich in der Pharmakokinetik und entsprechend in der Dosierung. Ein systematischer Review [Chou R, Carson S, Chan BKS, Care B. Drug Class Review on Pegylated Interferons for Hepatitis C. 2007. <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>] konnte zwei head-to-head-RCTs zu Peg-INF 2a vs. Peg-INF 2b identifizieren, die aber keine Unterschiede in der Wirksamkeit (early virologic response) nach 8 bzw. 12 Wochen zeigten. In 16 weiteren RCTs wurden Peg-INF 2a bzw. Peg-INF 2b jeweils plus Ribavirin gegen verschiedene aktive Kontrollen verglichen (indirekte Vergleiche) lieferten ebenfalls keine Hinweise auf Unterschiede in der Wirksamkeit der beiden Substanzen (bezogen auf SVR). Im Folgenden wird daher nicht zwischen den beiden Formen unterschieden.

⁴ Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1

⁵ keine Differenzierung nach Peg-Interferon alpha 2a oder 2b oder nach Genotyp (im Median hatten 66% Genotyp 1, berichtet in 72 / 83 RCTs)

⁶ Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1.

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Peginterferon alfa ³	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
	Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV) ⁷	„Die Standardtherapie erfolgt mit einem pegylierten Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin [A]. Bei Kontraindikationen für Ribavirin wird eine Monotherapie mit einem pegylierten Interferon alfa durchgeführt [A]. Ribavirin sollte körperlsgewichtsadaptiert dosiert werden [A]. Die Therapiedauer richtet sich im Wesentlichen nach dem HCV-Genotyp, der HCV-RNA-Konzentration vor Therapie und dem virologischen Verlauf unter der Behandlung [A]. Die Therapie sollte bei fehlendem virologischem Ansprechen (Non-Response) vorzeitig beendet werden [A].“ etwas unterschiedliche Dosierung und Zeitdauer der Therapie bei Genotyp 1 vs. Genotyp 2 und 3
	NICE Guidance 75 ⁸	„Combination therapy with peginterferon alfa and ribavirin is recommended within its licensed indications for the treatment of people aged 18 years and over with moderate to severe chronic hepatitis C (CHC), defined as histological evidence of significant scarring (fibrosis) and/or significant necrotic inflammation.“
	NICE Guidance 106 ⁹	„Combination therapy, comprising peginterferon alfa-2a and ribavirin or peginterferon alfa-2b and ribavirin, is recommended, within the licensed indications of these drugs, for the treatment of mild chronic hepatitis C.“
	Brook et al. 2010 (LL) ¹⁰	„Chronic HCV infection: Peginterferon alfa with ribavirin will cure chronic infection in approximately 50% of patients (Ia, A). However, the treatment required will vary according to the genotype, initial treatment response and other factors. Treatment should be for 12-24 weeks for patients with genotypes 2 or 3 although HCV genotype 3 patients with advanced liver fibrosis and detectable HCV-RNA at week 4 of therapy may benefit from longer treatment duration (12 months). All other HCV genotypes (including 1 and 4) should be treated for 12-18 months.“
	Ghany et al. 2009 (LL) ¹¹	„The currently recommended therapy of chronic HCV infection is the combination of a pegylated interferon alfa and ribavirin. The choice of this regimen was based upon the results of three pivotal, randomized, clinical trials that demonstrated the superiority of this combination treatment over standard interferon alfa and ribavirin.“ (S. 1342)
	SIGN 2006 (LL) ¹²	„Several meta-analyses and systematic reviews confirm that a combination of pegylated IFN with ribavirin is effective in treating patients with CHC, leading to high levels of SVR.“ „A combination of pegylated IFN and ribavirin is the treatment of choice for patients with hepatitis C.“ (S. 18)

⁷ Sarrazin et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Update der S3 Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351

⁸ NICE technology appraisal guidance 75. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. 2004.

⁹ NICE technology appraisal guidance 106. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. 2007.

¹⁰ Brook MG, Soriano V, Bergin C. 2010 European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections. IUSTI / WHO European STD guidelines. 24 S.

¹¹ Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update AASLD practice guidelines). Hepatology 2009;49:1335-74.

¹² SIGN 2006. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, Nr. 92

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Peginterferon alfa ³	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Vorbehandelte Patienten (Non-Responder bzw. Relapser)	Brok et al. 2010	Sensitivitätsanalyse mit 12 RCTs bei Patienten mit Relapse: Ribavirin + Peg-Interferon: RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,59 (95%-CI 0,52;0,66)
	Brok et al. 2010	Sensitivitätsanalyse mit 12 RCTs bei Non-Respondern: Ribavirin + Peg-Interferon: RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,92 (95%-CI 0,88;0,97)
	Brok et al. 2010	Sensitivitätsanalyse mit 5 RCTs bei gemischer Population (therapienaiv, non-responder, relapse): Ribavirin + Peg-Interferon: RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,63 (95%-CI 0,40;1,01)
	Sarrazin et al. 2010	<p>„Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa-Monotherapie sollten mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden [A]. Bei Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa/ Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alfa und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance, u.a.) [C]. Diese Faktoren sollten bei einer Re-Therapie optimiert werden [C]. Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa / Ribavirin-Kombinationstherapie sollten unabhängig vom Genotyp 4B [A] bzw. bei langsamem virologischen Ansprechen 72 Wochen [C] behandelt werden. Fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Ansprechen in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden.“</p> <p>„Therapieversager unter einer PEG-Interferon alfa-Monotherapie sollten wie unvorbehandelte Patienten mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden [B]. Eine erneute Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin kann bei einer suboptimalen Vortherapie und Verbesserungsmöglichkeiten in der Re-Therapie versucht werden [B] Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Virusabfall in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden. Bei einem virologischen Ansprechen sollte die Therapie möglichst über insgesamt 72 Wochen fortgeführt werden [A].“</p>
NICE Guidance 200 ¹³	<p>„Combination therapy with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin is recommended as a treatment option for adults with chronic hepatitis C: • who have been treated previously with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin in combination, or with peginterferon alfa monotherapy, and whose condition either did not respond to treatment or responded initially to treatment but subsequently relapsed or • who are co-infected with HIV.“</p>	

¹³ NICE technology appraisal guidance 200. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. Part review of NICE technology appraisal guidance 75 and 106. 2010.

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Peginterferon alfa ³	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
		„The primary aim of treatment is to clear the virus from the blood. Successful treatment is usually indicated by a sustained virological response, which is defined as undetectable serum HCV RNA 6 months after the end of treatment.“
	SIGN 2006 (LL)	„Patients with CHC who have had unsuccessful treatment with non-pegylated IFN and ribavirin should be considered for pegylated IFN and ribavirin retreatment.“ (S.25)
alle Patienten	Brok et al. 2010	Ribavirin + Peg-Interferon: RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,60 (95%-CI 0,55;0,66) 6 RCTs bei Patienten mit Genotyp 1: Ribavirin + Peg-Interferon: RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,67 (95%-CI 0,56;0,80) OR für Kombinationstherapie Ribavirin + Peginterferon vs. Monotherapie: - Leberzirrhose, hepatocelluläres Karzinom (HCC) und Mortalität (all-cause): 0,43 (95%-CI 0,23;0,79) - HCC + Mortalität: 0,39 (95%-CI 0,17;0,92) Ergebnisse nicht signifikant für therapienaiv, non-responser oder relapse.
	Sarrazin et al. 2010	„Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Als Surrogatmarker der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay. Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung, sowie möglicher extrahepatischer Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatocellulären Karzinoms vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden.“ „Primäres Therapieansprechen Virologisch: Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach Therapieende bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay (<50 IU/ml). Wird dieses Ziel erreicht ist, die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rückfalls mit 1-2% sehr gering ("dauerhaftes Therapieansprechen"). Biochemisch: dauerhafte ALT-Normalisierung. Histologisch: Abnahme des Fibrorestadiums in der Histologie bzw. fehlende Progression. Abnahme der entzündlichen Aktivität in der Histologie (die Wiederholung der Leberbiopsie nach Therapieende bei dauerhaftem Ansprechen ist außerhalb von klinischen Studien in der Regel nicht erforderlich).“

Tabelle 2

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Ribavirin plus Interferon alfa	
	Institu-tion/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Naive Patienten	Brok et al. 2010	Ribavirin + Standard-Interferon ¹⁴ : RR für failure of serum sustained virological response: RR 0,74 (95%-CI 0,70;0,79) Ribavirin + Leukocyte-Interferon (INF alpha): RR 0,85 (95%-CI 0,77-0,95)
	CDCP 2010 ¹⁵	„Combination therapy with pegylated interferon and ribavirin is the treatment of choice for patients with chronic hepatitis C.“
Vorbe-handelte Patienten (Non-Responder bzw. Relapser)		

Tabelle 3

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Peginterferon alfa (Monotherapie)	
	Institu-tion/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Naive Patienten		

¹⁴ keine Differenzierung nach Interferon alpha 2a oder 2b oder nach Genotyp (im Median hatten 66% Genotyp 1, berichtet in 72 / 83 RCTs)

¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-12):86.

Behandlung der Hepatitis C, Genotyp I	Peginterferon alfa (Monotherapie)	
	Institution/Quelle	Bewertungen und Evidenz
Vorbehandelte Patienten (Non-Responder bzw. Relapser)	Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV) ¹⁶	Eine niedrig-dosierte Langzeitmonotherapie mit Peg-Interferon alfa zur Verhinderung der Fibroseprogression bzw. klinischen Komplikationen der Lebererkrankung kann gegenwärtig nicht generell empfohlen werden [A].

1.3 Andere Bewertungsinstitutionen/Leitlinien/HTA-Berichte:

Zulassungsstudien:

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.

RCT, dreiarstig, multizentrisch, open-label, Parallelgruppendesign, Peg-INF alpha 2b plus Ribavirin (in zwei verschiedenen Dosierungsschemata) vs. interferon alpha 2b plus Ribavirin. Primärer Endpunkt war SVR 24 Wochen nach Therapieende. Eingeschlossen wurden bisher unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV-RNA-Nachweis und histologische Bestätigung mittels Leberbiopsie), erhöhte ALT. Insgesamt wurden 1530 Patienten 1:1:1 randomisiert (2316 gescreent). Stratifizierung nach Genotyp und Vorhandensein einer Leberzirrhose. Laufzeit der Studie von 5/1998 bis 10/2000. Finanzierung u.a. durch Schering-Plough. Der höchste SVR-Anteil war in der Gruppe mit der höchsten Peg-INF-Dosierung (54%); 42% der Patienten mit Genotyp 1 in dieser Gruppe hatten eine SVR.

¹⁶ Sarrazin et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Update der S3 Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289–351

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347: 975–82.

RCT, dreiarstig, multizentrisch, verblindet, Parallelgruppendesign, Peg-INF alpha 2a plus Ribavirin vs. interferon alpha 2b plus Ribavirin vs. Peg-INF alpha 2a plus Placebo. Primärer Endpunkt war SVR 24 Wochen nach Therapieende. Eingeschlossen wurden bisher unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV-RNA-Nachweis von >2000 Kopien / ml und histologische Bestätigung mittels Leberbiopsie), erhöhte ALT. Insgesamt wurden 1121 Patienten 2:1:2 randomisiert (1459 gescreent). Stratifizierung nach Genotyp und Land. Laufzeit der Studie von 2/1999 bis 2/2001. Finanzierung u.a. durch Hoffman-LaRoche. Der höchste SVR-Anteil war in der Gruppe mit Peg-INF alpha 2a plus Ribavirin (56%) sowie in der Gruppe mit Peg-INF alpha 2a plus Placebo; 46% der Patienten mit Genotyp 1 in der Peg-INF alpha 2a plus Ribavirin-Gruppe hatten eine SVR, aber nur 36% in der Gruppe mit Peg-INF alpha 2a plus Placebo.

Therapieziele:

EMA (CHMP)

Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C

Doc.Ref. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008; 23.April 2009

„The aim of currently available therapies is to achieve sustained viral response (SVR), defined as the absence of detectable virus at 6 months after end of therapy. In practice, this means cure of the viral disease, even though the risk of cirrhosis-related complications, including hepatocellular carcinoma, still remains in patients that have developed significant liver injury due to the infection.“ (S. 4)

“The recommended **primary endpoint** for confirmatory studies is sustained virological response (SVR), defined as undetectable HCV RNA 6 months after completion of therapy, regardless of the scheduled duration of treatment. In the primary efficacy analysis in confirmatory studies, missing SVR24 data should be considered as non-response. ETR (end of treatment response) as well as time to confirmed undetectable viral load should be reported. SVR-12 and SVR-24 should be prospectively assessed in phase II and pivotal studies. In exploratory studies other virological endpoints, such as rapid viral response (RVR: undetectable HCV-RNA at week 4), early viral response (EVR: undetectable HCV-RNA or $\geq 2\log_{10}$ decline at week 12) and end-of treatment response (ETR: undetectable HCV-RNA at the planned end of treatment), may be used to guide the design of further studies. RVR and EVR are currently defined in relation to the viral kinetics in patients treated with SOC. Data on virological response rates and the kinetics of changes in viral load should be generated during exploratory studies in which DAAs are added to SOC, in order to find appropriate time points for describing viral kinetics, as well as possible DAA-specific stopping rules in confirmatory studies. Biochemical response: Normalised ALT at end of therapy and at 6 months after end of therapy.“ (S. 6)

FDA

Guidance for Industry; Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment (Draft Guidance); September 2010

"The goal of treatment is sustained virologic response (SVR), defined as undetectable plasma HCV RNA at week 24 following treatment cessation (SVR24)." (S. 2)

"Sustained virologic response should be the primary endpoint of the phase 2 trials" (S. 9)

"4. *Efficacy Endpoints* The primary endpoint for phase 3 studies should be SVR at 24 weeks after completion of a scheduled course of therapy (SVR24). Viral RNA clearance should be measured using a sensitive and specific quantitative assay. Before initiation of clinical trials, sponsors should provide in their development plans the name and performance data for the assay proposed for measuring HCV RNA viral load." (S. 16)

AASLD

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update AASLD practice guidelines). *Hepatology* 2009;49:1335-74.

"The goal of therapy is to prevent complications and death from HCV infection. Because of the slow evolution of chronic HCV infection over several decades, it has been difficult to demonstrate that therapy prevents complications of liver disease." (S. 1341)

"Several types of virological responses may occur, labeled according to their timing relative to treatment. The most important is the sustained virological response (SVR), defined as the absence of HCV RNA from serum by a sensitive PCR assay 24 weeks following discontinuation of therapy (Table 8, Fig. 1). This is generally regarded as a "virological cure," although liver cancer has been identified years later, especially if cirrhosis existed at the time of achieving an SVR." (S. 1341)

Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV)

"Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Als Surrogatmarker der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay. Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung, sowie möglicher extrahepatischer Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms vermindert, die

Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden."

SIGN 2006. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, Nr. 92

"Sustained viral response has become the accepted objective of treatment programmes for CHC and is currently achieved in 41-51% of patients with genotype 1 disease and 73-82% of patients with genotype 2 and 3 disease who have received a course of combination therapy with pegylated IFN and ribavirin. Data are available on long term outcomes after SVR but are limited in number, quality and length of follow up:

- viral relapse is uncommon after SVR (1-13% of patients) (Empfehlungsgrad 1+)
- mortality is reduced after SVR (Empfehlungsgrad 2+)
- patients with an SVR have a reduced risk of developing cirrhosis and primary hepatocellular carcinoma (Empfehlungsgrad 2++)
- occult hepatitis C may persist in macrophages, lymphocytes or hepatocytes in some patients who have achieved an SVR. There may be a small risk of future relapse in this event. (Empfehlungsgrad 3)

Sustained viral response should be used as a marker for viral clearance."

Therapieindikation:

therapienaive Patienten	
Ghany et al. 2009 ¹⁷ (LL der Infectious Diseases Society of America und American College of Gastroenterology)	<p>„The diagnosis of acute or chronic HCV infection generally requires testing of serum for both antibody to HCV (anti-HCV) and for HCV RNA. A sensitive quantitative HCV RNA assay is recommended for diagnosis because it also provides information on the level of virus which is helpful in management.“ (S. 1338)</p> <p>„HCV genotyping should be performed in all HCV-infected persons prior to interferon-based treatment in order to plan for the dose and duration of therapy and to estimate the likelihood of response (Class I, Level A)“ (S. 1339)</p> <p>„Chronic HCV infection has relevance for the infected persons as well as for their contacts: the former are at risk for progression to cirrhosis and/or HCC, the latter are at risk of acquiring the infection through exposure to the virus. The risk of developing cirrhosis ranges from 5% to 25% over periods of 25 to 30 years.“ (S. 1340)</p> <p>„Identifying individuals at risk for developing progressive disease is difficult. Presently, the preferred approach is to assess the degree</p>

¹⁷ Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update AASLD practice guidelines). Hepatology 2009;49:1335-74.

	<p>of fibrosis on liver biopsy, using a validated staging system such as the Ishak, IASL, Metavir or Batts-Ludwig staging systems.94,96,100 Persons with no or minimal fibrosis (Ishak stage 0-2; Metavir, IASL and Batts-Ludwig stage 0-1) have a low risk for liver-related complications and liver-related death (over the next 10 to 20 years). (S. 1341)</p> <p>„Sustained virological response rates were higher in patients infected with genotype non-1 infection (mostly genotype 2 and 3) and in those with a viral load of less than 600,000 IU/mL. (S. 1343)</p> <p>„Characteristics of Persons for Whom Therapy Is Widely Accepted</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age 18 years or older, and • HCV RNA positive in serum, and • Liver biopsy showing chronic hepatitis with significant fibrosis (bridging fibrosis or higher), and • Compensated liver disease (total serum bilirubin <1.5 g/dL; INR 1.5; serum albumin >3.4, platelet count 75,000/mm³ and no evidence of hepatic decompensation (hepatic encephalopathy or ascites), and • Acceptable hematological and biochemical indices (Hemoglobin 13 g/dL for men and 12 g/dL for women; neutrophil count 1500/mm³ and serum creatinine <1.5 mg/dL, and • Willing to be treated and to adhere to treatment requirements, and • No contraindications^a (S. 1347)
Sarrazin et al. 2010 ¹⁸ (S3-LL der DGSV)	<p>„Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar (A). Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn im Verlauf der chronischen Infektion erhöht die Chancen auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) und wird unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen und Effektivität der heute verfügbaren antiviralen Therapie empfohlen (A).</p> <p>Erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer Fibrose sind keine in jedem Fall notwendigen Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Therapie. (A).</p> <p>Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, eine Elimination des Transmissionsrisikos sowie ein Therapiewunsch des Patienten können ebenfalls unabhängig von der Erkrankungsaktivität eine Therapieindikation darstellen (A).“</p>
non-responder	
Ghany et al. 2009 (LL der Infectious Diseases Society)	<p>„... maintenance low dose peginterferon alfa-2a, 90 µg per week, is not indicated in patients with hepatitis C who have bridging fibrosis or cirrhosis and who have not responded to a standard course of peginterferon and ribavirin therapy.“ (S. 1348)</p> <p>„Retreatment with peginterferon plus ribavirin can be considered for non-responders or relapsers who have previously been treated</p>

¹⁸ Sarrazin et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Update der S3 Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/D12. Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351

of America und American College of Gastroenterology	with non-pegylated interferon with or without ribavirin, or with peginterferon monotherapy, particularly if they have bridging fibrosis or cirrhosis" (S. 1349) „Patients with mild fibrosis (Metavir and IASL ≤ 1 or and Batts-Ludwig and Ishak ≤ 2) should be monitored without treatment." (S. 1348)
Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV)	„Bei Patienten mit Nonresponse, die bislang keine adäquate Standardtherapie erhalten haben, wird eine Re-Therapie empfohlen. Die Dringlichkeit wird anhand individueller Faktoren gestellt (A). Bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte und lege artis durchgeführte Standardtherapie (mit Peg-IFN plus Ribavirin) nicht virologisch angesprochen haben sollte nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen (A).“
relapsers	
Ghany et al. 2009 (LL der Infectious Diseases Society of America und American College of Gastroenterology)	„Retreatment with peginterferon plus ribavirin can be considered for non-responders or relapsers who have previously been treated with non-pegylated interferon with or without ribavirin, or with peginterferon monotherapy, particularly if they have bridging fibrosis or cirrhosis" (S. 1349)
Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV)	„Bei Patienten mit Relapse besteht prinzipiell eine Indikation zur Re-Therapie. Die Dringlichkeit zu einer Re-Therapie wird anhand individueller Faktoren gestellt (A). Bei asymptomatischen Patienten mit HCV-Genotyp 1 Infektion und geringer Krankheitsaktivität ist zunächst auch ein abwartendes Verhalten im Hinblick auf zukünftige Therapieoptionen gerechtfertigt (B).“

Definition der Heilung der Hepatitis C:

Sarrazin et al. 2010 (S3-LL der DGSV)	„Primäres Therapieansprechen Virologisch: Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach Therapieende bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay (<50 IU/ml). Wird dieses Ziel erreicht ist, die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rückfalls mit 1-2% sehr gering ("dauerhaftes Therapieansprechen").“
---------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Konsequenzen der persistierenden Virämie über die zu erwartenden Leberschäden hinaus:

Sarrazin et al. 2010	„Natürlicher Verlauf der chronischen HCV Infektion
----------------------	----------------------------------------------------

(S3-LL der DGSV)	<p>Definition:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die chronische HCV Infektion führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten chronischen Hepatitis, reduziert die Lebensqualität und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (A) 2. Eine individuelle Prognoseabschätzung ist aufgrund der variablen Krankheitsprogression in Frühstadien nicht möglich (A). 3. Bei fortgeschrittener Fibrose/kompensierter Cirrhose (Stadium F3/F4 nach Scheuer) liegt das 5-Jahresüberleben bei ca. 80-90% (A). Das HCC stellt in diesen Stadien die häufigste Komplikation dar (A).² <p>„Die chronische HCV-Infektion ist mit einer statistisch signifikanten Minderung der Lebensqualität assoziiert. Bis zu 35-68% der Patienten leiden unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung. Bei 2-30% können depressive Symptome (nicht Therapieassoziiert) dokumentiert werden [180-185] (Ib).“</p> <p>„40-76% der Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) Infektion entwickeln im zeitlichen Verlauf mindestens eine extrahepatische Manifestation [188] (Ib). Die Assoziation von HCV-Infektion und Entwicklung maligner lymphoproliferativer Erkrankungen (insbesondere follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome [NHL] und Marginalzonen Lymphome, MALT) kann inzwischen als gesichert gelten [191-196] (Ia). Die chronische HCV Infektion erhöht das Risiko für die Entstehung eines NHL um das ca. 2-fache [192-194].“</p> <p>Weitere extrahepatische Manifestationen:</p> <p>Diabetes mellitus, verschiedene Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (Gemischte Kryoglobulinämie, Kryoglobulinämische Vaskulitis, Periphere Neuropathie, Membrano-proliferative Glomerulonephritis, Membranöse Glomerulonephritis)</p>
SIGN 2006 (LL) ¹⁹	<p>„Up to 80% of patients infected with HCV become chronically infected and most of these patients will show evidence of chronic hepatitis. Hepatitis C is usually slowly progressive over a period of many years. Five to 15% of patients with chronic hepatitis may progress to liver cirrhosis over 20 years.³ Four to nine per cent of patients with cirrhosis will develop liver failure, and two to five per cent of patients with cirrhosis will develop primary hepatocellular carcinoma.“</p>

weitere potentiell patientenrelevante Outcomes (Infektiosität, UAW):

<p>Ghany et al. 2009 (LL der Infectious Diseases Society of America und American College of Gastroenterology)</p>	<p>UAW:</p> <p>„In the registration trials of peginterferon alfa-2a and 2b plus ribavirin, 10% to 14% of patients had to discontinue therapy due to an adverse event.^{71,72} The most common adverse events in these trials were influenza-like side effects such as fatigue, headache, fever and rigors, which occurred in more than half of the patients, and psychiatric side effects (depression, irritability, and insomnia), which occurred in 22% to 31% of patients.“ (S. 1345)</p> <p>„Laboratory abnormalities are the most common reasons for dose reduction. Among these, neutropenia (absolute neutrophil count</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

¹⁹ SIGN 2006. Management of hepatitis C. A national clinical guideline, Nr. 92

	[ANC] of 1500 mm ³) was a frequent laboratory abnormality, occurring in 18% to 20% in the two large phase III clinical trials" (S. 1345)
SIGN 2006	<p>„Virtually all patients taking pegylated IFN and ribavirin will experience flu-like symptoms such as fever, myalgia, rigors, arthralgia and headache. These tend to become less severe after the first month of treatment.“ (S. 22)</p> <p>„Up to a third of patients receiving combination therapy develop anaemia and 13% progress to a haemoglobin of less than 100 g/l.“ (S. 22)</p> <p>„Depression is a commonly reported side effect of pegylated IFN and ribavirin therapy in both patients who have previously experienced depression and those who have not.“ (S. 23)</p> <p>„IFN therapy is associated with the development of thyroid dysfunction (both hypothyroid and hyperthyroid) in up to six per cent of those treated.“ (S. 24)</p> <p>„Other reported side effects include insomnia, poor concentration, oral disease, nausea, and posttreatment withdrawal symptoms.“ (S. 24)</p>
FDA Guidance 2010 ²⁰	„Pegylated interferons and RBV are difficult to tolerate and have significant adverse event profiles that limit treatment in many patients or result in substantial morbidity. Therefore, new drugs are needed that increase SVR rates when added to current therapy, that shorten the duration of interferon-based regimens, or that replace components of current therapy in patients who cannot tolerate interferon or RBV.“ (S. 3)

²⁰ FDA. Guidance for Industry; Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment (Draft Guidance); September 2010