

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	06. Dezember 2017
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (chronische Hepatitis C), Nr. 559, A17-35, Version 1.0, Stand: 13.11.2017
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.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.



Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung der Sustained Virological Response (SVR) als Therapieziel</p> <p>Zur Bedeutung der SVR als Endpunkt in den klinischen Studien verweist die AkdÄ auf die Ausführungen in den Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir vom 7. November 2016 und von Elbasvir/Grazoprevir vom 5. April 2017 (4;5). Es liegt eine breite Datenbasis vor, die die Einschätzung der AkdÄ stützt und beim Erreichen einer SVR eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose belegt (4). Im Gegensatz zum IQWiG, dessen Methodik eine Quantifizierung des Zusatznutzens nur auf Basis eines formal validierten Surrogatparameters erlaubt, erachtet die AkdÄ die Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis der SVR für möglich und notwendig.</p> <p>Nach einer aktuellen Metaanalyse von Ergebnissen vorwiegend aus Kohortenstudien geht eine Therapie mit antiviralen Mitteln bei CHC und speziell beim Erreichen einer SVR mit einer Reduktion des HCC-Risikos um etwa 80 % einher, einer Reduktion der Gesamtmortalität um etwa 75 % sowie der leberspezifischen Mortalität um 87 % (6). Aus Sicht der AkdÄ vermehrt sich daher weiterhin die Evidenz für den Zusammenhang zwischen einer SVR und direkt patientenrelevantem Nutzen.</p> <p>Bisherige Therapie der CHC</p> <p>Die Einführung der interferonfreien Behandlung der CHC mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (direct acting antivirals, DAA) veränderte die Behandlung der CHC dramatisch: Interferonfreie Behandlungsregime verursachen signifikant und klinisch relevant weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als die zuvor eingesetzte interferonbasierte Therapie und erreichen bei einem größeren Anteil der Patienten eine SVR – und dies bei kürzerer Behandlungsdauer. Zudem können viele Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen die Therapie mit Interferon früher eine Behandlung unmöglich gemacht hätten, heute interferonfrei und erfolgreich mit DAA behandelt werden. Die interferonbasierten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsregime werden daher in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen und gelten als obsolet (7;8).</p> <p>Die Auswahl und Dauer der Therapie mit DAA ohne oder in Kombination mit Ribavirin (RBV) wird bislang vor allem durch den Genotyp des HCV bestimmt, wobei beim HCV vom Genotyp 1 (GT1) auch der Subtyp (GT1a und GT1b) einen Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit und die Auswahl der Therapie hat. Für einzelne Therapieschemata und Patientengruppen sind zudem das Vorliegen und das Child-Pugh-Stadium einer Leberzirrhose, die Vorbehandlung mit interferonbasierter oder interferonfreier (DAA)-Therapie, die Ausgangsviruslast (als Determinante der empfohlenen Therapiedauer) und die Möglichkeit einer DAA-Resistenz des HCV zu beachten. Auch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz als Kontraindikation für Sofosbuvir ist bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen wie auch das Risiko von Medikamenteninteraktionen zwischen DAA und bereits verordneten weiteren Arzneimitteln (7;9;10).</p> <p>Die Therapie der CHC ist durch die Einführung von DAA insgesamt wesentlich erfolgreicher und verträglicher geworden, die Entscheidung über das für den jeweiligen Patienten bestmögliche Therapieregime aber auch deutlich komplexer.</p> <p>Aktuelle Therapie der CHC¹</p> <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT1</u></p> <p>Der GT1 ist der in Deutschland am häufigsten auftretende Genotyp des HCV. Für seine Behandlung stehen bereits fünf zugelassene DAA-Kombinationsschemata zur Verfügung. Bei einigen Therapieschemata ist der Subtyp des HCV (GT1a oder GT1b) und für bestimmte Patientengruppen</p>	

¹ Die Reihenfolge der dargestellten Behandlungsoptionen entspricht der aktuellen AASLD-Leitlinie (9).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das Vorbestehen einer resistenzassoziierten Virus-Variante (RAV) zu berücksichtigen (7).</p> <ul style="list-style-type: none">• Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) (SVR12 93–98 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Eine Behandlung über 16 Wochen in Kombination mit RBV kann zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IU/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die EBR-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (11).• Glecaprevir/Pibrentavir (GLE/PIB) (SVR12 97–99 %): Patienten ohne Zirrhose werden über acht Wochen therapiert, Patienten mit kompensierter Zirrhose zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).• Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) (SVR12 97–99 %): Behandlung über zwölf Wochen bei GT1-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, bei dekomensierter Zirrhose in Kombination mit RBV. Der Subtyp des HCV hat keinen Einfluss auf die SVR12-Wahrscheinlichkeit und das Therapieregime. Eine Kombination mit RBV wird auch für GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach erfolgloser Vorbehandlung empfohlen (SVR12 96 %), da die SVR12 ansonsten nur 90 % beträgt. Alternativ kann eine 24-wöchige LDV/SOF-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Zirrhose erfolgen (SVR12 98–100 %). Liegt keine Zirrhose vor und ist der Patient therapienaiv, ist eine Therapieverkürzung auf acht Wochen bei weiblichem Geschlecht und bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast unter 6 Mio. IU/ml möglich. Beim IL28B-CC-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genotyp ist in der Kombination mit RBV eine Therapieverkürzung auf acht Wochen möglich (7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekomensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (7). • Dasabuvir (DSV) + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) + ggf. RBV (SVR12 95–97 %): Das Behandlungsregime ist vom Subtyp des HCV abhängig, beim GT1b erfolgt die Behandlung ohne, beim GT1a immer in Kombination mit RBV. Während beim GT1b mit zwölfwöchiger Therapie unabhängig vom Vorliegen einer kompensierten Zirrhose eine SVR12 von 100 % beschrieben wird, ist beim GT1a in Kombination mit RBV von SVR12-Raten von 96–99 % auszugehen. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei negativen Prädiktoren für den Therapieerfolg wird empfohlen. Eine dekomensierte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation dar (7). DSV sowie die Fixkombination OBV/PTV/r sind in Deutschland nicht mehr auf dem Markt erhältlich, in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist diese noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt (7). • Simeprevir (SMV) + Sofosbuvir (SOF) (SVR12 79–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Die Therapieergebnisse sind bei GT1-Patienten mit Zirrhose schlechter (SVR12 79–88 %) als bei Patienten ohne Zirrhose. Beim GT1a und bei Leberzirrhose ist das Vorliegen von RAV zu berücksichtigen: Bei Patienten mit einer 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Q80K-Mutation des HCV wird eine SVR12 nur bei 74 % der Patienten erreicht. Dieses Therapieregime wird gemäß European-Association-for-the-Study-of-the-Liver(EASL)- und American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases(AASLD)-Leitlinie aus dem Jahr 2017 für therapienaive Patienten nicht mehr empfohlen (9;10). Für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose wird es in der AASLD-Leitlinie als Alternative empfohlen (9). Auch in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Alternative (Evidenzlevel IIb) aufgeführt (7).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daclatasvir (DCV) + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV, in Abhängigkeit vom Zirrhosestadium über zwölf bzw. 24 Wochen (bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B ist auch eine Therapie ohne RBV über 24 Wochen möglich) (7). Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 für therapienaive Patienten nicht mehr empfohlen (9;10). Für vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose wird es in der AASLD-Leitlinie als Alternative empfohlen (9). Auch in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Alternative (Evidenzlevel IIb) aufgeführt (7). • SOF + RBV + ggf. pegyliertes Interferon (PEG-INF) (SVR12 86–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen und kann auf bis zu 24 Wochen verlängert werden, insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren für niedrigere Ansprechraten auf INF-haltige Therapien. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT2</u></p> <p>Dieser Genotyp tritt in Deutschland selten auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9). • GLE/PIB (SVR12 98–100 %): Patienten ohne Zirrhose werden über acht Wochen therapiert, Patienten mit kompensierter Zirrhose zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9). • SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Behandelt werden Patienten ohne Zirrhose, die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). In der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist es noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt (7). <p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT3</u></p> <p>Der GT3 ist der zweithäufigste HCV-Genotyp in Deutschland.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekompensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen. Dieses 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • GLE/PIB (SVR12 94,9–97,5 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden jeweils über 16 Wochen therapiert. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9). • DCV + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über 24 Wochen, bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B ist auch eine Therapie ohne RBV über 24 Wochen möglich (9). Das Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV ist prognostisch bezüglich des Erreichens einer SVR12 ungünstig und wird in der AASLD-Leitlinie neben Zustand nach Vorbehandlung als Kriterium für die Entscheidung zur Kombination mit RBV benutzt (9). Bei Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV wurden mit zwölfwöchiger DCV + SOF-Therapie nur 54 % SVR12 erreicht (ALLY-3-Studie). • SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Diese Behandlung wird gemäß EASL-Leitlinie aus dem Jahr 2016 und AASLD-Leitlinie von 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). • LDV/SOF (SVR12 97–99 %): Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung werden über 24 Wochen in Kombination mit RBV behandelt. Diese Behandlung wird gemäß der aktuellen AASLD-Leitlinie beim GT3 nicht empfohlen (9). 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Behandlungsoptionen der CHC bei GT4</u></p> <p>Der GT4 ist dem GT1 ähnlich, was sich in der Wirksamkeit der Therapieschemata widerspiegelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL (SVR12 98–99 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Bei dekomensierter Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV über zwölf Wochen (7). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9). • GLE/PIB (SVR12 93,5–100 %): Patienten ohne Zirrhose werden über acht Wochen therapiert, Patienten mit kompensierter Zirrhose zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9). • EBR/GZR (SVR12 93–98 %): Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Eine Behandlung über 16 Wochen in Kombination mit RBV kann zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IU/ml (11). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9). • LDV/SOF (SVR12 ca. 95 %): Behandelt wird über zwölf Wochen, auch bei Zirrhose, sofern diese kompensiert ist. Bei dekomensierter Zirrhose wird zusätzlich RBV 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gegeben. Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Mittel der Wahl empfohlen (9).</p> <ul style="list-style-type: none"> • OBV/PTV/r + RBV (SVR12 100 %): Behandlung über zwölf Wochen, bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Diese Kombination ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt erhältlich, in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 ist sie noch als Mittel der Wahl (Evidenzlevel Ib) aufgeführt, in der AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 als Alternative (7;9). • SMV + SOF (SVR12 79–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen bei Patienten ohne Zirrhose und über 24 Wochen bei kompensierter Zirrhose (nur zwölf Wochen, wenn in Kombination mit RBV). Dieses Therapieregime wird gemäß AASLD-Leitlinie nicht mehr empfohlen, während die aktuelle EASL-Leitlinie es als Alternative aufführt (9;10). • SOF + RBV (SVR12 86–97 %): Behandelt werden Patienten ohne Zirrhose, die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). • DCV + SOF (SVR12 94–98 %): Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert (bei Zustand nach Lebertransplantation in Kombination mit RBV). Bei Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B wird entweder über zwölf Wochen in Kombination mit RBV oder über 24 Wochen ohne RBV therapiert. Die Kombination mit RBV wird bei Child-Pugh-C-Zirrhose über 24 Wochen gegeben (7). Dieses Therapieregime wird von den aktuellen EASL- und AASLD-Leitlinien aus dem Jahr 2017 nicht mehr 	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist eine Therapieverkürzung auf acht Wochen bei weiblichem Geschlecht und bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast unter 6 Mio. IU/ml möglich. Beim IL28B-CC-Genotyp ist in der Kombination mit RBV eine Therapieverkürzung auf acht Wochen möglich (7). Dieses Therapieregime wird in der aktuellen AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 und in der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 (Evidenzlevel IIb) als Mittel der Wahl empfohlen (7;9).</p> <ul style="list-style-type: none">• SOF + RBV + ggf. PEG-INF (SVR12 86–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen und kann auf bis zu 24 Wochen verlängert werden, insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren für niedrigere Ansprechraten auf INF-haltige Therapien. Dieses Therapieregime wird gemäß EASL- und AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 nicht mehr empfohlen (9;10). <p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®) (SVR12 94–100 %)</p> <p>Die Fixkombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) wurde im Juli 2017 in Europa zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen zugelassen. Die drei Wirkstoffe sind direkt antiviral aktiv, weisen aber unterschiedliche Wirkmechanismen auf. Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Velpatasvir ist ein pangenotypischer HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das für die virale Replikation erforderlich ist. Voxilaprevir ist ein pangenotypischer Inhibitor der NS3/4A-Protease des HCV. Voxilaprevir wirkt als nichtkovalenter, reversibler Inhibitor der NS3/4A-Protease (12;13).</p> <p>Die Fixkombination ist zur Behandlung von DAA-naiven und vorbehandelten Patienten mit CHC (Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) indiziert. DAA-naive Patienten ohne Zirrhose</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden über acht Wochen behandelt, DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose sowie vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) über zwölf Wochen (14).</p> <p>Dieses Therapieregime wird von der aktuellen EASL-Leitlinie sowie von der deutschen Leitlinie vom Dezember 2016 noch nicht bewertet, da es erst im Juli 2017 zugelassen wurde (7;8). Die AASLD-Leitlinie vom September 2017 empfiehlt es als Alternative für therapienaive Patienten mit CHC vom GT3 und kompensierter Zirrhose und als Mittel der Wahl für SOF-vorbehandelte Patienten mit CHC vom GT1 sowie für mit NS5A-Hemmern vorbehandelte Patienten mit CHC vom GT1 unabhängig vom Zirrhosestatus (NS5A-Hemmer: DCV, LDV, OBV, VEL, EBR). Weiterhin wird die Kombination bei mit PEG-INF oder RBV vorbehandelten Patienten mit CHC vom GT3 und bei mit DAA vorbehandelten Patienten mit CHC vom GT4, 5, 6 unabhängig vom Zirrhosestatus als Mittel der Wahl empfohlen (9).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
IQWiG Dossier bewertung, S. 4, 16	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CHC.</p> <p>Der G-BA definierte für Patienten mit CHC <i>sieben</i> Fragestellungen, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen und ZVT der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Fragestellung</th> <th rowspan="2">Indikation</th> <th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> <tr> <th>Nutzenbewertung</th> <th>Modul 4 A</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>A1</td> <td>DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.1</td> <td>A1.1</td> <td>ohne Zirrhose</td> <td>Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)</td> </tr> <tr> <td>1.2</td> <td>A1.2</td> <td>mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Ledipasvir/Sofosbuvir</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>A2</td> <td>DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.1</td> <td>A2.1</td> <td>ohne Zirrhose</td> <td>Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir</td> </tr> <tr> <td>2.2</td> <td>A2.2</td> <td>mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>A3</td> <td>DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3.1</td> <td>A3.1</td> <td>ohne Zirrhose</td> <td>Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir</td> </tr> <tr> <td>3.2</td> <td>A3.2</td> <td>mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>A4</td> <td>DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.1</td> <td>A4.1</td> <td>ohne Zirrhose</td> <td>Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin</td> </tr> <tr> <td>4.2</td> <td>A4.2</td> <td>mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Ledipasvir/Sofosbuvir</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung		Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Nutzenbewertung	Modul 4 A	1	A1	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1		1.1	A1.1	ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)	1.2	A1.2	mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	2	A2	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2		2.1	A2.1	ohne Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir	2.2	A2.2	mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir	3	A3	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3		3.1	A3.1	ohne Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir	3.2	A3.2	mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir	4	A4	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4		4.1	A4.1	ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin	4.2	A4.2	mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	
Fragestellung		Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a																																																					
Nutzenbewertung	Modul 4 A																																																							
1	A1	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1																																																						
1.1	A1.1	ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)																																																					
1.2	A1.2	mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir																																																					
2	A2	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2																																																						
2.1	A2.1	ohne Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir																																																					
2.2	A2.2	mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir																																																					
3	A3	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3																																																						
3.1	A3.1	ohne Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir																																																					
3.2	A3.2	mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir																																																					
4	A4	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4																																																						
4.1	A4.1	ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin																																																					
4.2	A4.2	mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir																																																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5	A5	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5	
	5.1	A5.1	ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir
	5.2	A5.2	mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir
	6	A6	DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6	
	6.1	A6.1	ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir
	6.2	A6.2	mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir
	7	B1.1– B6.2, C ^b	DAA-erfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie vor allem bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen. ^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU unterteilt die Fragestellung 7 nach Vorbehandlung mit einem NS5A-Inhibitor und für NS5A-naive Patientinnen und Patienten weiter nach Genotyp und teilweise Zirrhosestatus. In den daraus resultierenden Fragestellungen des pU (B1.1–B6.2, C) weicht die jeweilige Vergleichstherapie des pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellung 7 ab.</p> <p>c: Es wird gemäß Festlegung des G-BA davon ausgegangen, dass interferonbasierte Schemata für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; NS: Nichtstruktur-Protein; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				
<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) schließt sich für die Fragestellungen 1.1 bis 6.2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die nicht mit DAA vorbehandelt sind – im Weiteren als DAA-naive Erwachsene bezeichnet) der Festlegung der ZVT des G-BA an.</p>				
<p>Für die Fragestellung 7 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit DAA vorbehandelt sind – im Weiteren als DAA-erfahrene Erwachsene bezeichnet) weicht der pU von der Festlegung der ZVT des G-BA ab.</p>				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 16	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT ist in Abhängigkeit der Fragestellung in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu, da diese als formal korrekt und adäquat einzustufen ist.</p> <p>Der Behandlungsstandard der CHC ist durch Neuzulassungen von DAA ständig im Fluss, sodass auch nationale und internationale Leitlinien laufend aktualisiert werden müssen – z. B. die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) im Dezember 2016 und der AASLD im April bzw. September 2017 (7;9). Die ZVT des G-BA ist daher nicht mehr in allen Subindikationen konform mit dem aktuellen Wissensstand und den Empfehlungen der AASLD-Leitlinie vom September 2017. Zum einen werden in einigen Indikationen weitere DAA-Kombinationen gleichwertig mit den vom G-BA vorgegebenen als Mittel der ersten Wahl genannt; in anderen Indikationen werden vom G-BA als ZVT festgelegte DAA-Kombinationen in der AASLD-Leitlinie nicht mehr vorrangig (als Evidenzlevel IA) oder gar nicht mehr genannt.</p> <p>Als Beispiel für die Unterschiede der ZVT des G-BA im Vergleich zu den Empfehlungen der AASLD-Leitlinie aus dem Jahr 2017 werden folgend die Abweichungen für therapienaive Patienten aufgeführt. Auch bei therapieerfahrenen Patienten bestehen Unterschiede.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beim GT1 ohne Zirrhose empfiehlt die Leitlinie auch EBR/GZR oder SOF/VEL. • Beim GT1 mit Zirrhose wird auch EBR/GZR empfohlen. • Beim GT2 ohne Zirrhose SOF/RBV wird nicht mehr empfohlen, dafür SOF/VEL. 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Beim GT3 ohne Zirrhose wird SOF/RBV nicht mehr empfohlen, dafür SOF/VEL oder DCV/SOF. • Beim GT4 ohne Zirrhose wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl sind SOF/VEL und OBV/PTV/r + DSV. • Beim GT4 mit Zirrhose wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl sind SOF/VEL und OBV/PTV/r + DSV. • Beim GT5/6 wird LDV/SOF nur als nachrangige Alternative empfohlen; Mittel der Wahl ist SOF/VEL. <p>Die Fixkombination OBV/PTV/r ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt verfügbar, sodass OBV/PTV/r + DSV als ZVT nicht mehr relevant ist und entsprechende Empfehlungen in den internationalen Leitlinien für die Versorgung von Patienten in Deutschland irrelevant geworden sind.</p> <p>Beim GT1 wird vom G-BA keine Differenzierung in GT1a und GT1b vorgenommen. Dieses Vorgehen ist aus Sicht der AkdÄ trotz der bisher etwas unterschiedlichen SVR-Raten bei beiden GT vertretbar. Für GT1–6 gelten die ZVT unabhängig von einer Vortherapie – mit Ausnahme von einer SOF/RBV-Vortherapie, nach der eine patientenindividuelle Therapie vom G-BA als ZVT vorgegeben wird.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 20, 21, 39, 52, 75	<p><u>Studien</u></p> <p>Für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2 und 4.1 bis 6.2 legt der pU keine Daten aus direkten Vergleichen mit der ZVT vor (wenngleich für einige Fragestellungen Ergebnisse für die Kombination SOF/VEL/VOX): Für diese Fragestellungen beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.</p> <p>Für Frage 2.1 (DAA-naiv GT2 ohne Zirrhose) und Frage 3.1 (DAA-naiv GT3 ohne Zirrhose) legt der pU die randomisierte Studie POLARIS-2 vor (randomisierter Vergleich von SOF/VEL/VOX (acht Wochen) gegenüber</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SOF/VEL (zwölf Wochen) bei 502 bzw. 441 Patienten mit CHC mit allen GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose, ohne jede oder mit INF-haltigen Vorbehandlungen (jedenfalls DAA-naiv) – mit Ausnahme Patienten mit GT3 und kompensierter Zirrhose). Er extrahiert aus POLARIS-2 jeweils die Daten und Ergebnisse für Frage 2.1 (49 bzw. 40 Patienten für SOF/VEL/VOX bzw. SOF/VEL) und für Frage 3.1 (91 bzw. 90 Patienten für SOF/VEL/VOX bzw. SOF/VEL).</p> <p>Für die Fragestellung 3.2 (DAA-naiv GT3 mit Zirrhose) legt der pU die randomisierte Studie POLARIS-3 vor (randomisierter Vergleich von SOF/VEL/VOX (acht Wochen) gegenüber SOF/VEL (zwölf Wochen) bei je 110 Patienten mit GT 3 und kompensierter Zirrhose, ohne jede oder mit INF-haltigen Vorbehandlungen – jedenfalls DAA-naiv).</p> <p>Für die Fragestellung 7 (Patienten mit CHC mit GT1–6 und Vortherapie mit einem DAA) legt sich der pU bei der ZVT ausschließlich auf Therapien mit LDV/SOF (Patienten mit GT1, 4, 5, 6 ohne Vortherapien mit einem NS5A-Inhibitor) und SOF/VEL + RBV (Patienten mit GT2 und 3 mit einer Vortherapie mit einem NS5A-Inhibitor) fest. Für die von ihm gewählten ZVT sucht der pU direkte Vergleiche oder Studien, die für adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber SOF/VEL/VOX infrage kommen könnten.</p> <p>Wie in der Dossierbewertung des IQWiG ausgeführt, ist die vom pU vorgenommene Einengung der ZVT auf jeweils nur eine Option nicht sachgerecht, da der G-BA für die Patienten mit CHC und Vorbehandlung mit einem DAA eine patientenindividuelle Therapie vorgegeben hat. Für die Bestimmung letzterer spielen aber auch Kriterien wie Art der Vortherapie, Genotyp, Kreuzresistenzen, Genmutationen etc. eine Rolle. Somit sind die vom pU dargestellten Vergleiche – unabhängig davon, ob er daraus einen Zusatznutzen ableitet oder nicht – per se für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 20, 35, 67, 75	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht für keine der definierten Fragestellungen den Nachweis eines Zusatznutzens als belegt an.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung zu. Einen Zusatznutzen für DAA-naive Patienten mit oder ohne Zirrhose und für DAA-erfahrene Patienten liegt nicht vor. In den vorgelegten direkten Vergleichen (Fragestellungen 2.1, 3.1. und 3.2) war kein Zusatznutzen festzustellen. Für die anderen Fragestellungen wurden keine verwertbaren Daten vorgelegt und ein Zusatznutzen war somit nicht belegt. Zudem wurde SOF/VEL/VOX bei Patienten mit einer HIV- oder HBV-Koinfektion, bei transplantierten Patienten und bei Patienten mit einer GFR < 50 ml/min nicht untersucht.</p> <p>Für die Fragestellung 3.2 leitet das IQWiG auf Basis der Ergebnisse aus POLARIS-3 einen geringeren Nutzen von SOF/VEL/VOX (8 Wochen) gegenüber der vom ihm aus den Optionen gewählten ZVT SOF/VEL (12 Wochen) ab, da vermehrt Übelkeit und Diarrhöen auftreten. Das Ausmaß bewertet es für Übelkeit (20,9 % vs. 9,2 %; p = 0,015) als gering, für Diarrhöen (15,5 % vs. 4,6 %; p = 0,008) dagegen als beträchtlich.</p> <p>Da diese Befunde sich nur auf die Raten an diesen UAW beziehen und nichts über deren Schwere bzgl. deren Ausprägung sagen, erscheinen die Daten als zu unsicher, um daraus einen geringeren Nutzen (weil subjektiv schlechter verträglich) abzuleiten. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich z. B. im SF-36 PCS (Physical Health Component Summary Score, körperlicher Summenscore) auch numerisch keine Unterschiede.</p> <p>Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass ein Zusatznutzen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität angesichts von SVR12-Raten von in der Regel über</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>95 % für sämtliche DAA in ggf. jeweils adäquater Kombination und Therapiedauer praktisch nicht mehr belegbar sein wird.</p> <p>SOV/VEL/VOX könnte bei einzelnen DAA-erfahrenen Patienten eine sinnvolle Therapieoption sein. Für NS5A-erfahrene Patienten könnte anstelle der Kombination SOF/VEL mit RBV über 24 Wochen die Kombination SOV/VEL/VOX über nur zwölf Wochen einen Behandlungsvorteil bringen. Zudem ist die ohne Kombination mit RBV erfolgende Therapie mit wesentlich weniger Nebenwirkungen verbunden. Gleiches gilt auch für NS5A-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose, wenn SOF/VEL/VOX über zwölf Wochen statt der Kombination LDV/SOF über 24 Wochen eingesetzt wird.</p> <p>Zusammenfassende Bewertung</p> <p>Mittlerweile ist für jede Behandlungssituation bei CHC eine hochwirksame Behandlung mit Kombinationen von DAA verfügbar. Die Auswahl des jeweils richtigen Therapieregimes ist jedoch hoch komplex, da als Kriterien Genotyp, Zirrhosestatus, Nierenfunktion bzw. -insuffizienz, Vorbehandlung mit DAA und Infektion mit Virusmutanten mit erhöhter Resistenz zu beachten sind. Die vom G-BA gewählten ZVT spiegeln die Komplexität der Therapieentscheidungen wider.</p> <p>Die Kombination SOF/VEL/VOX ist eine weitere Therapieoption, bringt aber gegenüber den bisher eingeführten Behandlungen keinen zusätzlichen Nutzen.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu und sieht einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX bei CHC gegenüber den vom G-BA vorgegebenen ZVT als nicht belegt an.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): GBE-Themenheft Hepatitis C: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf?blob=publicationFile (letzter Zugriff: 22. November 2017). Berlin, 25. Juli 2016.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. Epidemiol Bull, 2016; 29: 256-268.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sofosbuvir/Velpatasvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 448: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1612/2016-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir_D-247.pdf (letzter Zugriff: 22. November 2017). Köln, Auftrag: A16-48, Version 1.0, IQWiG-Bericht–Nr. 448, Stand: 13. Oktober 2016.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C), Nr. 448, A16-48, Version 1.0, Stand: 13. Oktober 2016. Berlin, Stand: 7. November 2016.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C), Nr. 492, A16-75, Version 1.0, Stand: 10. März 2017. Berlin, Stand: 5. April 2017.
6. Bang CS, Song IH: Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2017; 17: 46.
7. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS): Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/2016-AG4-Therapie-Leitlinie-Hepatitis-C_23.11.2016_FINAL.pdf (letzter Zugriff: 22. November 2017). Stand: Dezember 2016.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2016; 66: 153-194.
9. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C: <https://www.hcvguidelines.org/> (Letzter Zugriff: 28. November 2017). Letzte Änderung: 21. September 2017.
10. Sacco R, Mirabile A, Giacomelli L et al.: Report from european association for the study of the liver: HCC Summit, Geneva, Switzerland, 2-5 February 2017. Future Oncol 2017; 13: 1297-1300.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.
12. European Medicines Agency (EMA): Vosevi® – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004350/human_med_002153.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (letzter Zugriff: 28. November 2017). London, 22. Juni 2017.

13. European Medicines Agency (EMA): Vosevi® – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/004350/WC500235375.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004350/WC500235375.pdf) (letzter Zugriff: 28. November 2017). EMA/441550/2017, Procedure No. EMEA/H/C/004350/0000, London, 22. Juni 2017.
14. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2017.