



Foto: Fotolia/tashtatuvango

HEPATITIS C

Neue Wirkstoffe im Vergleich

Von Gabriele Gradl und Martin Schulz / Mit Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir sind im Jahr 2015 drei neue Wirkstoffe zur Behandlung der Hepatitis C-Virus (HCV) Infektion auf den Markt gekommen. Das Deutsche Arzneiprüfungsinstitut (DAPI) ging der Frage nach, ob damit zugleich eine Steigerung der Verordnungszahlen zulasten der GKV einhergeht.

In den Jahren 2014 und 2015 sind mit Sofosbuvir (Sovaldi®), Simeprevir (Olysio®), Daclatasvir (Daklinza®), Ledipasvir (in Harvoni®), Ombitasvir (in Viekirax®), Paritaprevir (in Viekirax®) und Dasabuvir (Exviera®) einige neue direkt wirkende antivirale Wirkstoffe zur Behandlung der Hepatitis C-Virus (HCV) Infektion auf den Markt gekommen. Sie werden in Kombination mit konventionellen Wirkstoffen zur HCV-Therapie oder mit anderen direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen eingesetzt und sind vielversprechend in Hinsicht sowohl auf die Heilungsrate, gemessen am Sustained Virologic Response (1), als auch auf eine besser verträgliche Therapie, verglichen mit der konventionellen Wirkstoffkombination PEG-Interferon alfa und Ribavirin.

Über den Einsatz der Wirkstoffe Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir und Ledipasvir, die im Jahr 2014 auf den Markt kamen, sowie über die Nutzenbewertung von Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) berichtete das DAPI bereits (2). Seit Anfang 2015 gibt es nun Medikamente mit weiteren neuen Wirkstoffen. Der NS5A-Inhibitor Ombitasvir wird mit dem HCV-Proteasehemmer Pa-

ritaprevir, dem Wirkverstärker Ritonavir (einem CYP-Inhibitor) sowie dem nicht nukleosidischen Polymerase (NS5B)-Inhibitor Dasabuvir kombiniert. Diese Wirkstoffkombination soll nach der aktuellen Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C zur Behandlung von Patienten mit dem HCV-Genotyp 1b ohne Leberzirrhose eingesetzt werden. Zur Behandlung von Patienten mit dem HCV-Genotyp 1b mit kompensierter Leberzirrhose, von Patienten mit dem HCV-Genotyp 1a und von Patienten mit dem HCV-Genotyp 4 ohne Leberzirrhose soll die Therapie noch mit dem Polymerase-Inhibitor Ribavirin kombiniert werden (1).

Damit steht die neue Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir gemäß aktuellster Leitlinie zur Therapie der chronischen Hepatitis C (1) als ebenfalls Interferonfreies und teilweise Ribavirin-freies Therapieregime in direkter Konkurrenz zu Ledipasvir/Sofosbuvir und Simeprevir/Sofosbuvir sowie Daclatasvir/Sofosbuvir. Genau wie für die Ledipasvir/So-

fosbuvir Kombination (3) dokumentiert der G-BA Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir Kombination für therapieerfahrene Patienten mit HCV vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (4, 5). Bei den entsprechenden Patienten vom Genotyp 1a muss die Kombination allerdings noch mit Ribavirin ergänzt werden. Bei der Behandlung von therapie-naiven Patienten vom Genotyp 1 ohne Leberzirrhose sieht der G-BA noch einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Liegt eine Leberzirrhose vor, gibt es bei therapie-naiven sowie therapieerfahrenen Patienten für die Kombinationstherapie mit Ribavirin nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, wie auch bei der Behandlung von therapie-naiven sowie therapieerfahrenen Patienten vom Genotyp 4 ohne Leberzirrhose.

Erstmals wurden bei der Nutzenbewertung der Ombitasvir/Paritaprevir/



Ritonavir/Dasabuvir-Kombination Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Behandlung bei HCV Genotyp 1-Patienten herangezogen. Für einen körperlichen und einen psychischen Summenscore, welche die körperliche Funktionsfähigkeit und Rollenfunktion, Schmerzen, den allgemeinen Gesundheitszustand, die Vitalität, die

soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion sowie das psychische Wohlbefinden in einem Selbstausfüllfragebogen messen (7), wurde, je nach Patienten-Subgruppe (HCV Genotyp 1a beziehungsweise 1b), zum Teil eine patientenrelevante Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt (8).

In der Tabelle sind Informationen zum Einsatz der oben beschriebenen neuen HCV-Therapeutika, zu deren Nutzenbewertung, zu den entsprechenden Therapiekosten sowie zu den Patientenzahlen aus der aktuellen Leitlinie zur Behandlung der HCV-Infektion sowie aus den entsprechenden G-BA-Beschlüssen zusammengefasst und mit

Wirkstoff(e)	Sofosbuvir	Simeprevir	Daclatasvir	Ledipasvir / Sofosbuvir	Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir	Dasabuvir
Handelsname (Hersteller)	Sovaldi® (Gilead)	Olysio® (Janssen-Cilag)	Daklinza® (Bristol-Myers-Squibb)	Harvoni® (Gilead)	Viekirax® (Abbvie)	Exviera® (Abbvie)
Wirkprinzip	Nukleos(t)idischer Polymerase (NS5B)-Inhibitor	Protease-Inhibitor	NS5A-Inhibitor	NS5A-Inhibitor / Nukleos(t)idischer Polymerase (NS5B)-Inhibitor	NS5A-Inhibitor / Protease-Inhibitor / CYP-Inhibitor	Nicht nukleosidischer Polymerase (NS5B)-Inhibitor
Einsatz nach Leitlinie	HCV Genotyp 1, zusammen mit Simeprevir oder Daclatasvir +/- Ribavirin; HCV Genotyp 2 und 3 zusammen mit Ribavirin	HCV Genotyp 1, zusammen mit Sofosbuvir +/- Ribavirin	HCV Genotyp 1, 3 und 4, zusammen mit Sofosbuvir +/- Ribavirin	HCV Genotyp 1 und 4 +/- Ribavirin; HCV Genotyp 3, 5 und 6 zusammen mit Ribavirin	HCV Genotyp 1, zusammen mit Dasabuvir +/- Ribavirin; HCV Genotyp 4 +/- Ribavirin	HCV Genotyp 1, zusammen mit Ombitasvir / Paritaprevir +/- Ribavirin
Zusatznutzen gemäß G-BA-Nutzenbewertung	Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen für therapie-naive Patienten mit Genotyp 2 (in Kombination mit Ribavirin) Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für therapie-naive Patienten mit Genotyp 1 (in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin), für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 (in Kombination mit Ribavirin), für Patienten mit Genotyp 3 (in Kombination mit Ribavirin) und für Patienten mit Genotyp 1-6 und HIV-Koinfektion (in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin)	Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 1 (in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin) Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 4 und für Patienten mit Genotyp 1 und 4 und HIV-Koinfektion (in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin)	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen für therapie-naive Patienten mit Genotyp 4 (in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin) Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für therapie-naive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose (in Kombination mit Sofosbuvir)	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 1 Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 4 Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion oder dekompensierter Zirrhose	Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 1a (in Kombination mit Ribavirin) und 1b ohne Zirrhose Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 1a und 1b und kompensierter Zirrhose (in Kombination mit Ribavirin), für Patienten mit Genotyp 4 ohne Zirrhose (in Kombination mit Ribavirin), für Patienten mit Genotyp 1a (in Kombination mit Ribavirin) und 1b und HIV-Koinfektion	Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 1a (in Kombination mit Ribavirin) und 1b ohne Zirrhose Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 1a und 1b und kompensierter Zirrhose (in Kombination mit Ribavirin), für Patienten mit Genotyp 4 ohne Zirrhose (in Kombination mit Ribavirin), für Patienten mit Genotyp 1a (in Kombination mit Ribavirin) und 1b und HIV-Koinfektion
Anzahl Patienten, für die Zusatznutzen attestiert wurde	48.600	58.800	17.700	65.400	61.800	61.800
Jahrestherapiekosten für Therapie unter Einsatz d. Medikaments	62 T€ - 123 T€	56 T€ - 123 T€	94 T€ - 193 T€	42 T€ - 130 T€	53 T€ - 109 T€	53 T€ - 109 T€
Markteinführung	Februar 2014	Juni 2014	September 2014	Dezember 2014	Februar 2015	Februar 2015
Absatz zulasten der GKV in den ersten vier Monaten ab Markteinführung	6.370 Packungen	2.063 Packungen	5.187 Packungen	12.267 Packungen	3.729 Packungen	3.346 Packungen
Kommentar	Erste Interferon-freie Therapie für Patienten mit Genotyp 2	Erheblicher Zusatznutzen für großes Patientenkollektiv (Genotyp 1) aufgrund von geringeren Nebenwirkungen	Erster Vertreter der NS5A-Protease-Hemmer. Therapie teurer ohne belegten Vorteil gegenüber den anderen neuen Therapeutika	Erste Therapiemöglichkeiten gänzlich ohne Interferon und ohne Ribavirin für großes Patientenkollektiv (Genotypen 1 und 4)	Erstmals wurden Daten zur Lebensqualität bestimmter Patientengruppen bei der Bewertung dieser 4-fach-Kombination akzeptiert und zum Teil eine patientenrelevante Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt	

Tabelle: Vergleich von HCV-Therapeutika mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen, die seit Beginn 2014 neu auf den Markt gekommen sind

einer DAPI-Auswertung der jeweiligen zulasten der GKV abgegebenen Packungen in den ersten vier Monaten nach der Markteinführung ergänzt.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen Details zu den in den einzelnen Monaten Januar 2014 bis einschließlich Mai 2015 zulasten der GKV in öffentlichen Apo-

theken abgegebenen Packungen der jeweiligen Arzneimittel. Der Absatz der Ledipasvir/Sofosbuvir Kombination während der ersten vier Monate nach der Markteinführung war doppelt so hoch wie der von Daclatasvir, mehr als dreimal so hoch wie der der Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir Kombinationen

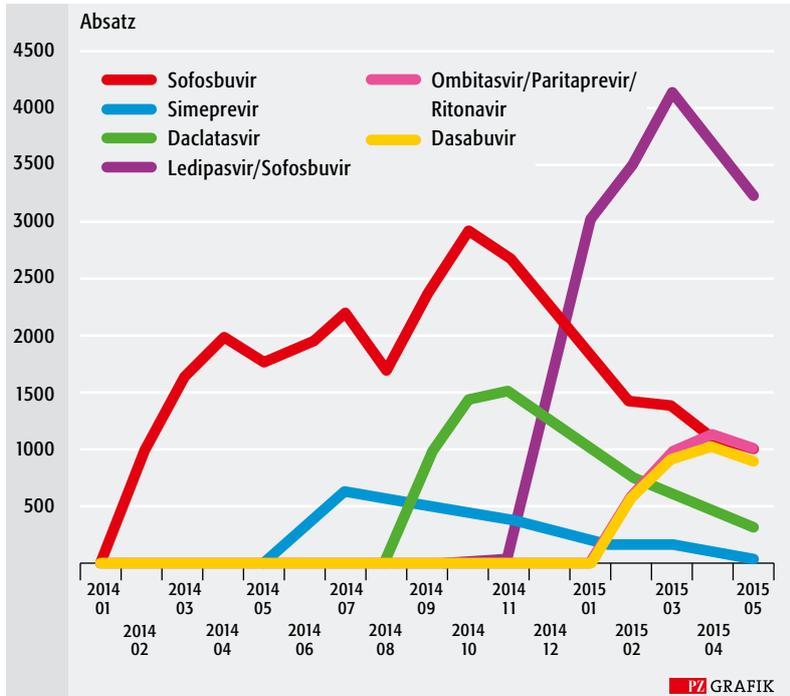


Abbildung 1: Absatz (zulasten der GKV abgegebene Packungen) von einzelnen neuen, direkt antiviral wirkenden HCV-Therapeutika beziehungsweise deren Kombinationen in den Monaten Januar 2014 bis Mai 2015.

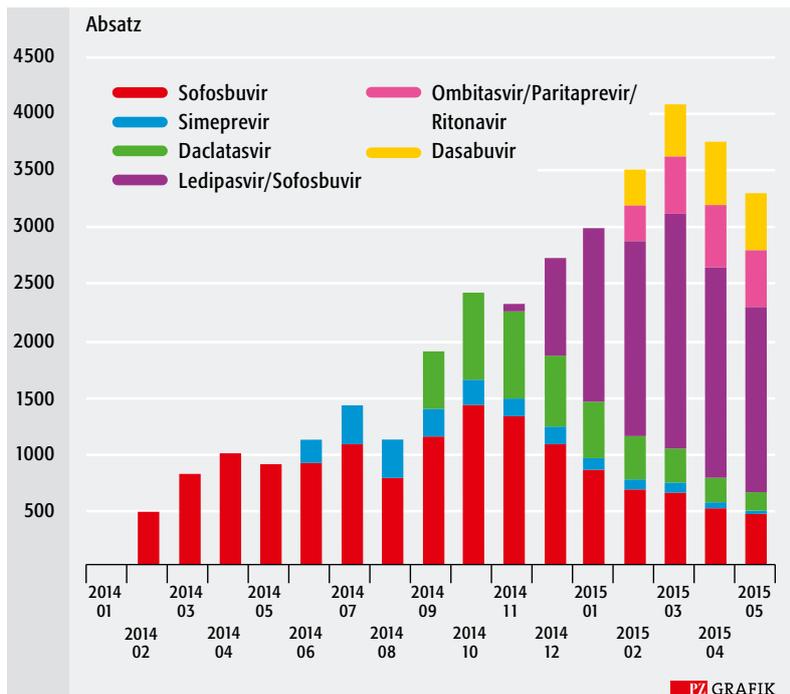


Abbildung 2: Absatz (zulasten der GKV abgegebene Packungen) der neuen, direkt antiviral wirkenden HCV-Therapeutika insgesamt in den Monaten Januar 2014 bis Mai 2015.

PZ-ORIGINALIA . . .

In der Rubrik Originalia werden wissenschaftliche Untersuchungen und Studien veröffentlicht. Eingereichte Beiträge sollten in der Regel den Umfang von vier Druckseiten nicht überschreiten und per E-Mail geschickt werden.

Die PZ behält sich vor, eingereichte Manuskripte abzulehnen. Die veröffentlichten Beiträge geben nicht grundsätzlich die Meinung der Redaktion wieder.
redaktion@govi.de

vir-Kombination und mehr als sechsmal so hoch wie der der Simeprevir/Sofosbuvir-Kombination im entsprechenden Zeitraum nach der Markteinführung. Die Apothekenverkaufspreise für eine vierwöchige Therapie mit den jeweiligen Wirkstoffkombinationen liegen derzeit (Stand: Mai 2015) bei 27 300 Euro für Sofosbuvir/Simeprevir, bei 31 200 Euro für Sofosbuvir/Daclatasvir, bei 22 300 Euro für Sofosbuvir/Ledipasvir und bei 18 700 Euro für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir.

Unsere Auswertung zeigt, dass zwar weiterhin neue, innovative HCV-Therapeutika zum Einsatz kommen, dass es jedoch in den letzten drei Monaten unserer Beobachtung keine Steigerung in der Gesamtzahl der Verordnungen von neuen, direkt wirkenden HCV-Therapeutika zulasten der GKV mehr gegeben hat. /

Literatur

- 1) Addendum vom 18.02.2015 zur S3-Leitlinie 021/012 Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie »Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C«, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_S3_Hepatitis-C-Addendum_2015-02.pdf (zuletzt aufgerufen am 24. Mai 2015)
- 2) Gradl G, Krieg EM, Kieble M, Schulz M. Innovative Hepatitis-C-Arzneimittel. Was der Zusatznutzen wirklich kostet. Pharm Ztg. 2015; 160 (25): 1928-1931.
- 3) Beschlusstext des G-BA nach Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Mai 2015: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2251/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143.pdf (zuletzt aufgerufen am 2. Juni 2015)
- 4) Beschlusstext des G-BA nach Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir vom 16. Juli 2015: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2295/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153.pdf (zuletzt aufgerufen am 17. Juli 2015)
- 5) Beschlusstext des G-BA nach Nutzenbewertung von Dasabuvir vom 16. Juli 2015: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2294/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152.pdf (zuletzt aufgerufen am 17. Juli 2015)
- 6) Beschlusstext des G-BA nach Nutzenbewertung von Daclatasvir vom 19. Februar 2015: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2184/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_BAnz.pdf (zuletzt aufgerufen am 30. April 2015).
- 7) Ellert U, Kurth, BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2004 (47):1027–1032
- 8) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA nach Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir vom 16. Juli 2015: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf

Anschrift der Autoren

Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e. V. (DAPI), Jägerstraße 49/50, 10117 Berlin, www.dapi.de