

# Screening auf Hepatitis C

## **Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan**

Auftrag: S16-04  
Version: 1.0  
Stand: 28.03.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Screening auf Hepatitis C

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.09.2016

**Interne Auftragsnummer:**

S16-04

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Anhörung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des vorläufigen Berichtsplans.....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Unterschätzung der HCV-Prävalenz .....	2
2.1.2 Extrahepatische Komplikationen als weitere Folgen der chronischen HCV- Infektion .....	2
<b>2.2 Anmerkungen zur Fragestellung des Berichts .....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Anmerkungen zu den Methoden des Berichts.....</b>	<b>3</b>
2.3.1 Population der Nutzenbewertung .....	3
2.3.2 Prüflintervention der Studien zur Screeningkette.....	3
2.3.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung.....	4
2.3.4 Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung .....	4
2.3.5 Patientenrelevante Endpunkte in Studien zur Therapievorverlagerung .....	5
2.3.6 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen .....	6
2.3.7 Berücksichtigung von Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte .....	6
2.3.8 Berücksichtigung „indirekter Evidenz“ in der Nutzenbewertung .....	7
2.3.9 Veröffentlichung der Suchstrategien im Berichtsplan .....	7
2.3.10 Berücksichtigung des Medikaments Zepatier .....	7
<b>2.4 Literatur.....</b>	<b>8</b>
<b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,                 Institutionen und Firmen .....</b>	<b>9</b>
<b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>	<b>12</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DAA	Direct-acting Antiviral (direkt antiviral wirksames Medikament)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
SVR	Sustained virologic Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 27.12.2016 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 19.12.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.01.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2 Würdigung der Anhörung**

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

### **2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des vorläufigen Berichtsplans**

#### **2.1.1 Unterschätzung der HCV-Prävalenz**

*In 2 Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass die Prävalenz der HCV-Infektion höher anzunehmen sei als im vorläufigen Berichtsplan dargestellt.*

Die beiden in einer Stellungnahme angeführten Untersuchungen geben mit 0,95 % [1] und 2,6 % [2] jeweils höhere Werte für die HCV-Antikörper-Prävalenz an als die im vorläufigen Berichtsplan zitierte HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,3 %. Hierzu ist anzumerken, dass beide angeführten Untersuchungen nicht an bevölkerungsrepräsentativen Stichproben durchgeführt wurden (sondern in einem Fall an Patienten in Hausarztpraxen, im anderen Fall an Patienten in Notaufnahmen). In beiden Untersuchungen könnten daher die ermittelten Werte für die HCV-Prävalenz Überschätzungen der tatsächlichen HCV-Prävalenz darstellen.

In der im vorläufigen Berichtsplan zitierten Publikation zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, der die Angaben zur HCV-Prävalenz in Deutschland entnommen sind, wird darauf hingewiesen, dass die tatsächliche HCV-Antikörper-Prävalenz höher liegen dürfte als ermittelt, da bestimmte Bevölkerungs- und Risikogruppen nicht beziehungsweise unterrepräsentiert waren [3]. Im Hintergrund des Berichtsplans wurde daher der Hinweis ergänzt, dass die tatsächliche HCV-Prävalenz höher liegen könnte.

#### **2.1.2 Extrahepatische Komplikationen als weitere Folgen der chronischen HCV-Infektion**

*In einer Stellungnahme wird in Bezug auf die Ausführungen zu den Spätfolgen einer chronischen HCV-Infektion im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans auf extrahepatische Komplikationen als weitere wesentliche Spätfolgen hingewiesen.*

Die im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans angeführten Manifestationen einer HCV-Infektion haben nur beispielhaften Charakter und stellen keine vollständige Auflistung möglicher Spätfolgen einer HCV-Infektion dar. Insbesondere werden Manifestationen einer HCV-Infektion, die nicht im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans aufgeführt sind, nicht automatisch aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.2 Anmerkungen zur Fragestellung des Berichts**

*In einer Stellungnahme wird in Bezug auf die Fragestellung des Berichts gefordert, die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Risikogruppen konkret zu benennen. Ebenfalls wird um*

*eine Klarstellung gebeten, ob ein Screening auf Hepatitis C bei Risikogruppen oder bei der Gesamtbevölkerung betrachtet werden soll. In dem Zusammenhang wird die Verwendung des Begriffs „Risikogruppe“ im vorläufigen Berichtsplan der Verwendung des Begriffs „Hochrisikogruppe“ in der Auftragskonkretisierung gegenübergestellt und um eine einheitliche Begriffsverwendung gebeten.*

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung im Sinne der Fragestellung des vorläufigen Berichtsplans sind asymptomatische Personen unter Ausschluss der bereits regelhaft auf eine HCV-Infektion getesteten Personen. Im Fokus der Nutzenbewertung stehen damit sowohl die Allgemeinbevölkerung als auch Risikogruppen (soweit diese nicht bereits regelhaft auf HCV getestet werden). Da also mit Ausnahme der bereits einem HCV-Screening zugeführten Personengruppen keine Beschränkung auf bestimmte Risikogruppen stattfindet, ist es zur Definition der Zielpopulation nicht zweckmäßig, alle nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossenen Risikogruppen zu benennen. Die Ausführungen im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans zu bekannten Risikogruppen sind nicht als Kriterien für den Einschluss von Studien zu verstehen. Auch die Erwähnung von Personengruppen, bei denen eine HCV-Diagnostik empfohlen wird, ist nicht relevant für die Definition der Zielpopulation.

Mit dem Begriff „Risikogruppe“ wird keine vom Begriff „Hochrisikogruppe“ abweichende Bedeutung angestrebt. Insofern stellt die Verwendung dieses Begriffs keine Abgrenzung zur Auftragskonkretisierung dar. Zugleich wird für eine Differenzierung zwischen Risiko- und Hochrisikogruppen in der Stellungnahme kein Grund genannt. Es wird daher der Begriff „Risikogruppe“ beibehalten. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

## **2.3 Anmerkungen zu den Methoden des Berichts**

### **2.3.1 Population der Nutzenbewertung**

*In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass die im vorläufigen Berichtsplan angeführte Definition der Population für Studien zur Screeningkette und Studien zur Therapievorverlagerung offenlasse, ob Studien an Kindern in die Nutzenbewertung eingeschlossen würden.*

In der Stellungnahme wird zu Recht darauf hingewiesen, dass die im vorläufigen Berichtsplan angeführte Definition der Population für Studien zur Screeningkette und Studien zur Therapievorverlagerung nicht eindeutig ist. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich nur auf Erwachsene, weil der Auftrag des G-BA im Rahmen der Gesundheitsuntersuchungen erfolgt ist, die gemäß § 25 SGB V allein für Erwachsene infrage kommen. Die Abschnitte zur Beschreibung der Population im Berichtsplan wurden entsprechend überarbeitet.

### **2.3.2 Prüflintervention der Studien zur Screeningkette**

*In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass die Formulierung „virologisch-serologisches Screening auf Hepatitis C“ unklar lasse, ob damit eine Bestimmung sowohl von*

*HCV-Antikörpern als auch des Virusgenoms gemeint sei oder ob auch Studien eingeschlossen würden, in denen nur eine der beiden Nachweismethoden als Prüfintervention verwendet worden sei.*

Es wird in der Stellungnahme zu Recht darauf hingewiesen, dass die im vorläufigen Berichtsplan gewählte Formulierung „virologisch-serologisches Screening“ nicht eindeutig ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung gilt als virologisch-serologisches Screening sowohl ein Screening, das ausschließlich aus der Durchführung eines serologischen Testverfahrens besteht, als auch ein Screening, das ausschließlich einen Nachweis des Virusgenoms vorsieht, als auch eine Kombination aus beiden Verfahren. Die Formulierung wurde im Berichtsplan entsprechend präzisiert.

### **2.3.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung**

*In einer Stellungnahme wird – Bezug nehmend auf die Aussage „Studien mit Randomisierung von Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn können kaum erwartet werden“ in Abschnitt 4.2 des vorläufigen Berichtsplans – vorgeschlagen, derartige Studien, in denen ein früher Behandlungsbeginn mit einem späten Behandlungsbeginn verglichen wurde, dennoch in die Nutzenbewertung einzuschließen.*

Der Vorschlag, nach Studien zu suchen, in denen ein früher mit einem späten Behandlungsbeginn verglichen wurde, wird für sinnvoll gehalten, da beispielsweise nicht auszuschließen ist, dass es placebokontrollierte Studien gibt, in denen Patienten im Vergleichsinterventionsarm (d. h. im Placebo-Studienarm) nach einer festgelegten Zeitdauer ebenfalls die Prüfintervention erhalten. In solchen Studien entspräche die Therapie im Prüfinterventionsarm einem frühen Behandlungsbeginn, die Therapie im Vergleichsinterventionsarm einem späten Behandlungsbeginn.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Studien berücksichtigt, in denen Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn randomisiert wurden. Es wurde ein neuer Abschnitt zur Beschreibung der Kriterien für den Einschluss dieser Studien in den Berichtsplan aufgenommen.

### **2.3.4 Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung**

*In einer Stellungnahme wird gefragt, warum für Studien zur Therapievorverlagerung als Vergleichsintervention eine nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis C definiert werde. Dies wird der Beschreibung in Abschnitt 4.2 des vorläufigen Berichtsplans gegenübergestellt, dass Studien betrachtet werden, „die im Idealfall Therapieeffekte bei im Screening detektierten HCV-Infizierten mit den Therapieeffekten bei HCV-Infizierten, die nicht über ein Screening erkannt wurden, vergleichen (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Detektion über ein Screening“). Es bleibe unklar, warum die betrachteten Merkmale (Detektion über*

*ein Screening bzw. Zeitpunkt des Behandlungsbeginns) mit der Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung (einer nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechenden Therapie der Hepatitis C) gleichgesetzt würden. Die gleiche Frage wird in Bezug auf die Vergleichsintervention in den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen, gestellt.*

Bezüglich der Studien zur Therapievorverlagerung, wie sie im vorläufigen Berichtsplan beschrieben werden, muss zwischen der für diese Studien festgelegten Vergleichsintervention und den im Rahmen dieser Studien betrachteten Subgruppenmerkmalen unterschieden werden. Bei den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Merkmalen „Detektion über ein Screening“ und „Zeitpunkt des Behandlungsbeginns“ handelt es sich um Beispiele für Subgruppenmerkmale, die in den Studien zur Therapievorverlagerung betrachtet werden sollen. Davon zu unterscheiden ist die in Abschnitt 4.2.2 des vorläufigen Berichtsplans beschriebene Vergleichsintervention der Studien zur Therapievorverlagerung (eine nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis C). Sie ist erforderlich für die Bestimmung des Therapieeffekts. Zur Überprüfung des Nutzens einer Therapievorverlagerung wird die Interaktion zwischen Therapieeffekt und Subgruppenmerkmal betrachtet. Der Therapieeffekt wird dazu zwischen den betrachteten Subgruppen verglichen. Eine Therapievorverlagerung hat dann einen Nutzen, wenn sich ein höherer Therapieeffekt z. B. bei den früher behandelten (bzw. über ein Screening erkannten) Patienten ergibt als bei den später behandelten (bzw. nicht über ein Screening erkannten) Patienten.

Zur Quantifizierung des Therapieeffekts liegen idealerweise Studien zum Vergleich zwischen direkt antiviral wirksamen Medikamenten (DAAs) und Placebo oder keiner Behandlung vor. Dieser Vergleich wird primär betrachtet. Falls keine Studien zum Vergleich von DAAs mit Placebo oder keiner Behandlung vorliegen, werden ersatzweise auch Studien zum Vergleich zwischen DAAs und nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechenden Therapien betrachtet. Bei diesem Vorgehen wird davon ausgegangen, dass auch ein derartiger Vergleich einen Therapieeffekt von DAAs zeigen kann. Dieser dürfte zwar erwartungsgemäß geringer ausfallen als beispielsweise im Placebovergleich. Der Vergleich wäre aber lediglich konservativer (im Sinne einer tendenziellen Unterschätzung des Vorteils einer Therapievorverlagerung).

Die Beschreibung der Studien zur Therapievorverlagerung in Abschnitt 4.2 des Berichtsplans wurde angepasst und um den Hinweis ergänzt, dass primär der Vergleich von DAAs mit Placebo oder keiner Behandlung betrachtet wird.

### **2.3.5 Patientenrelevante Endpunkte in Studien zur Therapievorverlagerung**

*In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass im Rahmen von Studien zur Therapievorverlagerung die Untersuchung patientenrelevanter Endpunkte unrealistisch sei. Bestimmte patientenrelevante Endpunkte (als Beispiele werden die Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) genannt) gingen mit einer vergleichsweise langen Zeit*

*einher, bis sie in Erscheinung träten. Dies stehe der vergleichsweise kurzen Zeit gegenüber, seit der direkt antiviral wirksame Medikamente verfügbar seien.*

Für bestimmte patientenrelevante Endpunkte mögen relativ lange Nachbeobachtungsdauern erforderlich sein. Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte sind jedoch auch nach vergleichsweise kurzer Nachbeobachtungszeit nicht auszuschließen. Darüber hinaus wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für das HCC in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine Beeinflussung dieses Endpunkts durch eine Therapie mit einem DAA ist potenziell bereits nach kurzer Zeit zu beobachten. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.3.6 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen**

*In einer Stellungnahme wird angeregt, in den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen, die Beschreibung der Vergleichsintervention um Placebo zu ergänzen.*

In den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen, wird als Vergleichsintervention eine „Therapie, die keine Anwendung eines DAA umfasst“ festgelegt. Mit dieser Formulierung wird sowohl auf nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapien der Hepatitis C als auch auf Placebo bzw. keine Behandlung verwiesen. Um die Beschreibung der Vergleichsintervention im Berichtsplan zu vereinheitlichen, wurde die Beschreibung der Vergleichsintervention in den Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten an die Beschreibung in den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung angepasst.

### **2.3.7 Berücksichtigung von Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte**

*In einer Stellungnahme wird die Frage gestellt, ob eine Bewertung der diagnostischen Güte in jedem Fall erfolge oder nur für den Fall, dass vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorlägen. Es wird vorgeschlagen, eine Bewertung der diagnostischen Güte in jedem Fall vorzunehmen.*

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis C. Eine Bewertung der diagnostischen Güte unabhängig von der Frage des Nutzens eines Screenings auf Hepatitis C ist nicht Gegenstand der Untersuchung. Falls vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette vorliegen, ist eine Bewertung der diagnostischen Güte zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts nicht erforderlich.

Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte werden gegebenenfalls im Rahmen einer Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette berücksichtigt. Für die Ableitung eines Nutzens eines Screenings ist in dem Fall erforderlich, „dass die aus den Testergebnissen resultierenden Konsequenzen mit einem Nutzen verbunden sind“ [4]. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.3.8 Berücksichtigung „indirekter Evidenz“ in der Nutzenbewertung**

*In einer Stellungnahme wird vorgeschlagen, „indirekte Evidenz“ in der Nutzenbewertung des Screenings auf Hepatitis C zu berücksichtigen. Es werden in dem Zusammenhang 2 Studien genannt.*

Bei den vorgeschlagenen Studien [5,6] handelt es sich um einarmige Verlaufsbeobachtungen, die nicht geeignet sind, den Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C aufzuzeigen, da der notwendige Vergleich mit einer im Screening detektierten (bzw. früher behandelten) Population fehlt. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.3.9 Veröffentlichung der Suchstrategien im Berichtsplan**

*In einer Stellungnahme wird um eine Veröffentlichung der Suchstrategien im Berichtsplan gebeten.*

Alle verwendeten Suchstrategien werden zusammen mit den übrigen Ergebnissen der Informationsbeschaffung im Vorbericht dokumentiert. Hier besteht Gelegenheit zur Stellungnahme auch in Bezug auf die Suchstrategien. Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

### **2.3.10 Berücksichtigung des Medikaments Zepatier**

*In einer Stellungnahme wird vorgeschlagen, das Medikament Zepatier mit der Wirkstoffkombination Elbasvir / Grazoprevir zu berücksichtigen.*

Die Wirkstoffkombination Elbasvir / Grazoprevir wird in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Hersteller MSD Sharp & Dohme wurde in die Liste der anzufragenden Hersteller aufgenommen. In dem Zuge wurde im Berichtsplan ein Stichtag ergänzt, zu dem Wirkstoffe zur Behandlung der Hepatitis C in Deutschland zugelassen und verfügbar sein mussten, um in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden.

## 2.4 Literatur

1. Wolfram I, Petroff D, Bätz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol* 2015; 62(6): 1256-1264.
2. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Müller C, Hintereder G et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One* 2012; 7(7): e41206.
3. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 707-715.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
5. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340(16): 1228-1233.
6. Wiese M, Fischer J, Löbermann M, Göbel U, Grüngreiff K, Güthoff W et al. Evaluation of liver disease progression in the german hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology* 2014; 59(1): 49-57.

### 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Drechsler, Melanie	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Hettinger, Jan	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
	Moeller, Anja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterolo- gie, Verdauungs- und Stoffwechsel- krankheiten	Sarrazin, Christoph	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH	Kandlbinder, Johannes	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

## **Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 – AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und             Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e. V.....</b>	<b>A 6</b>
<b>A.1.3 – Gilead Sciences GmbH.....</b>	<b>A 10</b>

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**

#### **Autoren:**

- Drechsler, Melanie
- Hettinger, Jan
- Moeller, Anja

# Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG – Screening auf Hepatitis C (Projektnummer: S16-04)

---

**Datum: 23. Januar 2017**

## **Hintergrund**

Eine chronische Hepatitis C-Infektion ist eine grundsätzlich lebensbedrohliche Erkrankung. Viele Menschen sind mit dem Hepatitis C-Virus infiziert, wissen aber nichts von ihrer Infektion, da diese aufgrund des im Frühstadium symptomarmen Verlaufs häufig unentdeckt bleibt.

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit einer interferonhaltigen Therapie war lang, nebenwirkungsreich und häufig nicht erfolgreich. Durch die Einführung neuer hoch wirksamer und gut verträglicher interferonfreier direkt antiviraler Wirkstoffe (DAA) ab dem Jahr 2014 (z.B. Sovaldi®, Olysio®, Daklinza®, Viekirax®, Exviera®, Harvoni®, Zepatier®, Eplclusa®) sind effektive und gut verträgliche Therapien für fast alle Patienten für fast alle Patienten (je nach Genotyp und Schweregrad der Erkrankung) verfügbar. Auch die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund deutlich verkürzter Therapiedauern und einer geringeren Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen im Vergleich zu interferonhaltigen Therapien sind hervorzuheben.

Die Bundesregierung hat die Public Health Relevanz durch die Hepatitis C-Infektion erkannt und verfolgt mit dem Programm „BIS 2030 - Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen“ das strategische Ziel der nachhaltigen Eindämmung u.a. von Hepatitis C in Deutschland (siehe Broschüre: <http://www.bundesgesundheitsministerium.de>).

## **AbbVie begrüßt Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis C**

Vor diesem Hintergrund ist es folgerichtig und begrüßenswert, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22. September 2016 mit der Nutzenbewertung von Screenings auf Hepatitis C beauftragt hat.

AbbVie als Hersteller einer 2015 zugelassenen HCV-DAA-Therapie (Viekirax® und Exviera®) begrüßt dabei insbesondere, dass das IQWiG in seinem vorläufigen Berichtsplan postuliert, dass *„angesichts des häufig symptomarmen Verlaufs, der Spätfolgen sowie der Verfügbarkeit von Behandlungsmöglichkeiten bei einer chronischen HCV-Infektion möglicherweise Vorteile durch eine Früherkennung der Infektion zu erwarten (sind): Ein Screening auf Hepatitis C bei asymptomatischen Personen könnte die Infektion zu einem frühen Zeitpunkt identifizieren und so womöglich die Ausbildung von Leberschäden verhindern. Durch eine kurative Therapie könnten zudem die Anzahl infektiöser Personen reduziert und Neuinfektionen verhindert werden. Im Zusammenspiel mit weiteren bevölkerungsmedizinischen Maßnahmen könnte womöglich sogar eine Eradikation der Hepatitis C erreicht werden.“* (Seite 2, vorläufiger Berichtsplan).

## **Modulare Methodik ist der richtige Weg**

In seinem vorliegenden vorläufigen Berichtsplan stellt das IQWiG zwei mögliche Vorgehensweisen für eine Nutzenbewertung vor. Verständlicherweise bevorzugt das Institut für die Nutzenbewertung Auswertungen und Berichte von Interventionsstudien, die die gesamte Screeningkette umfassen, allerdings konnte es in Vorrecherchen keine relevanten Studien identifizieren. Auch aus Sicht von

AbbVie ist daher die Aufteilung der Screeningkette in einzelne Module (Studien zu Vorverlagerungseffekten sowie Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte) ein nachvollziehbarer und folgerichtiger Ansatz, um den Nutzen eines Screenings auf Hepatitis C zu untersuchen.

AbbVie hat sich bereit erklärt, das Institut bei seiner Arbeit zu unterstützen, indem Informationen und, sofern gewünscht, auch Studiendaten zu unvorbehandelten Patienten aus randomisiert kontrollierten AbbVie-Studien zur Verfügung gestellt werden.

### **Screeningprojekte in Deutschland berücksichtigen**

In Deutschland existieren nach unserem Kenntnisstand sehr wenige Projekte, die das Thema Screening auf Hepatitis C untersuchen. Eine dieser Studien wurde unter Leitung von Prof. Berg am Universitätsklinikum Leipzig durchgeführt. Dabei wurden bislang unbekannte Infektionen mit Hepatitis-C-Viren (HCV) im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung „Check-Up 35+“ beim Arzt durch zusätzliche Testung der Patienten auf verschiedene Risikofaktoren, wie erhöhtes ALT, HBsAg sowie HCV-Antikörper, entdeckt [1].

### **Ansätze beim Screening und Relevanz der diagnostischen Güte**

Im Hinblick auf Abschnitt 4.3 des vorläufigen Berichtsplans zu den Kriterien für das Einschließen von Studien zur diagnostischen Güte von Testverfahren möchten wir an dieser Stelle als positiv hervorheben, dass das IQWiG den Fokus nicht nur auf HCV-Antikörper-Testung legt, sondern auch die HCV-RNA betrachten möchte. Dies entspricht den „Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis Infection“ der World Health Organisation (WHO) vom April 2016, die eine abgestufte Testung, zuerst Antikörperbestimmung und im zweiten Schritt HCV-RNA Bestimmung, zur Definition von Neuinfektionen vorsieht [2]. Sowohl das Robert Koch-Institut (RKI) als auch die noch aktuellen S3-Leitlinie zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ (siehe Abbildung 1 der Publikation) benutzen ebenfalls diese Definition zur Herleitung von inzidenten Fällen [3, 4].

Nach Zuure et al. (2014), die anhand eines systematischen Reviews die Evidenz von insgesamt 67 unterschiedlichen Screening-Programmen auf Hepatitis C analysierten, fehlt es an direkt vergleichenden Studien zu Hepatitis C Screenings, die den Nutzen ausreichend belegen [5]. Die Autoren stellen allerdings die unterschiedlichen Ansätze des Screenings gegenüber und kommen zu dem Schluss, dass „integrated screening programs only reach those who have a reason to visit such facilities (unless media campaigns have been used to attract more people), whereas nonintegrated programs may attract a different risk population that otherwise would not be screened and do not perceive themselves at risk for HCV (i.e., the hidden population). We believe that both approaches are useful and complementary.“ Außerdem sprechen sie sich dafür aus, dass sich die Effizienz von Screening-Programmen insbesondere in Ländern mit einer niedrigen HCV-Prävalenz (zu denen auch Deutschland zählt) verbessern lässt, wenn bei Pre-Screenings Risikofaktoren einbezogen werden.

Auch Contreras (2009) und McGinn et al. (2008) sprechen sich für ein standardisiertes ausreichend sensitives Vorgehen aus, um Patienten mit einem hohen Risiko einer HCV-Infektion zu identifizieren, bevor ein serologisches Screening durchgeführt wird [6, 7].

Des Weiteren möchten wir im Zusammenhang mit Ihrer Anfrage auf ein kürzlich erschienenenes Review verweisen, das sich mit dem Thema Screening und dem Nutzen einer frühzeitigen Behandlung von chronischen Hepatitis C Patienten beschäftigt [8].

## Fazit

Aus Sicht von Abbvie ist ein Screening auf Hepatitis C der richtige Weg, die Prävalenz in Deutschland weiter zu senken und insbesondere in Risikogruppen die Infektion zurückzudrängen. Zusammen mit dem Einsatz hoch wirksamer Therapien könnte so langfristig eine Eradikation der Infektion gelingen. Auch vor diesem Hintergrund setzt sich AbbVie für ein Screening im Rahmen der Neugestaltung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie ein, das umfassend und risikoadjustiert ausgestaltet sein sollte.

## Referenzen

1. I Wolffram, D Petroff, O Batz, K Jedrysiak, J Kramer, H Tenckhoff, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *Journal of hepatology*. 2015;62(6):1256-64.
2. World Health Organization (WHO). GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION. Updated Version April 2016. [Internet]. 2016. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1).
3. Robert Koch-Institut (RKI). Hepatitis C im Jahr 2015. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016;29.
4. C Sarrazin, T Berg, RS Ross, P Schirmacher, H Wedemeyer, U Neumann, 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(2):289-351.
5. FR Zuure, AT Urbanus, MW Langendam, CW Helsper, CH Van Den Berg, U Davidovich, et al. Outcomes of hepatitis C screening programs targeted at risk groups hidden in the general population: a systematic review. *BMC public health*. 2014;14:66.
6. AM Contreras, RJ Ochoa-Jimenez. Overestimation of HCV prevalence by assessing positive anti-HCV results only. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):903-4.
7. T Mcginn, N O'connor-Moore, D Alfandre, D Gardenier, J Wisnivesky. Validation of a hepatitis C screening tool in primary care. *Arch Intern Med*. 2008;168(18):2009-13.
8. R Nuno Solinis, PA Ugarte, A Rojo, Y Sanchez Gonzalez. Value of Treating All Stages of Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Review of Clinical and Economic Evidence. *Infect Dis Ther*. 2016.

**A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e. V.**

**Autoren:**

- Sarrazin, Christoph

**An das  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Im Mediapark 8  
50670 Köln**

**Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie,  
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zum vorläufigen  
Berichtsplan S16-04 Version 1.0, - Screening auf Hepatitis C**

**Hintergrund**

In Ergänzung zu den Ausführungen im Vorläufigen Berichtsplan des IQWiG zum Screening auf Hepatitis C zum Punkt "Hintergrund" sind folgende Anmerkungen zu machen:

Die Prävalenz für HCV Antikörper in Deutschland wird mit 0,3% unterschätzt (Poethko-Müller et al., Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung und Gesundheitsschutz 2013). Wie in der Publikation zum Gesundheitssurvey von den Autoren selber kritisch bemerkt, sind wichtige Risikogruppen wie z.B. Drogenabhängige in der zugrundeliegenden Untersuchung unterrepräsentiert. Daher ist die tatsächliche HCV-Prävalenz in Deutschland als höher anzunehmen. Beispielsweise wurden in Screeninguntersuchungen der Notaufnahmen der Unikliniken in Berlin und Frankfurt sowie in Hausarztpraxen in Nordrhein-Westfalen HCV-Antikörperprävalenzen von 2,6% bzw. 0,9% gefunden (Vermehren et al., PlosOne 2012; Wolfram et al., J Hepatol 2015).

Als relevante Folgen und Spätkomplikationen der chronischen Hepatitis C Virusinfektion sind neben den aufgeführten hepatischen Erkrankungen zusätzlich extrahepatische Komplikationen zu nennen, die bei vielen Patienten ganz wesentlich für den Verlauf der Erkrankung sind. Hierzu zählen sowohl zahlreiche immunreaktiv-verursachte Erkrankungen wie die Kryoglobulinämie oder die monoklonalen Gammopathie als auch entzündlich-verursachte Erkrankungen wie der Diabetes mellitus oder die Glomerulopathie (Cacoub et al., 2016).

Schließlich sollte noch erwähnt werden, dass aktuell praktisch bei allen Patienten auf die Gabe von Interferon alfa verzichtet werden kann. Damit steht eine Interferon-freie, direkt antivirale Kombinationstherapie für alle Patienten zur Verfügung, die im Vergleich zur Interferon-basierten Therapie als Standardbehandlung bis vor wenigen

Jahren, wesentlich kürzer dauert (in der Regel 8-12 Wochen im Vergleich zu 24-72 Wochen), wesentlich besser verträglich ist (schwere Nebenwirkungen lediglich bei weniger als 1% der Patienten im Vergleich zu ca. 10%) und wesentlich höhere Raten an dauerhaftem virologischen Therapieansprechen (SVR) ermöglicht (>95% im Vergleich zu ca. 50%) (Sarrazin et al., Z Gastroenterol 2015).

## **1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Grundsätzlich wären die verschiedenen geforderten Studien für eine Bewertung des Nutzens einer Einführung eines HCV Screenings in Deutschland sehr gut geeignet.

Prospektive Studien zur Screeningkette an asymptomatischen Personen liegen jedoch nach unserer Kenntnis leider weder kontrolliert, randomisiert noch nicht-randomisiert für den Vergleich eines Screening versus kein Screening auf eine HCV Infektion in relevanter Qualität bzw. Quantität vor.

Ebenso sind uns keine Studien zur Therapievorverlagerung bekannt, bei denen Therapieeffekte auf HCV-Patienten, die im Screening erkannt wurden, mit denen verglichen werden könnten, die nicht über ein Screening erkannt wurden.

Als Beispiele für eine indirekte Evidenz könnten Studien hilfreich sein, bei denen der Effekt einer antiviralen Therapie in einer Kohorte von Patienten, die in einem begrenzten Zeitraum infiziert wurden und dann prospektiv verfolgt wurden. Hier sind zwei Kohorten zu nennen, bei denen Frauen über eine anti-D-Prophylaxe mit dem Hepatitis C Virus infiziert und dann über einen langen Zeitraum verfolgt wurden (Kenny-Walsh NEJM 1999, Wiese et al., Hepatology 2014).

Zudem ist anzumerken, dass die geforderte Prüfintervention einer direkt antiviralen Therapie für Studien zur Therapievorverlagerung praktisch nicht vereinbar ist mit der Untersuchung auf patientenrelevante Endpunkte. Da die direkt antivirale Therapie erst seit ca. 2 Jahren zur Verfügung steht aber die Entwicklung patientenrelevanter Endpunkte wie die Fibroseprogression zur Zirrhose oder die Entstehung eines Leberzellkarzinoms viele Jahre in Anspruch nehmen, konnten entsprechende Studien bisher nicht abgeschlossen werden.

## **2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich der Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

Aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit der oben geforderten Studien sollten Studien zur indirekten Evidenz für eine frühzeitige Behandlung der HCV-Infektion zur Vermeidung von patienten-relevanten Endpunkten mit in die Analyse des IQWiG einbezogen werden.

Zur Epidemiologie der chronischen Hepatitis C Virusinfektion wird auf neuere Arbeiten zur HCV-Antikörper Prävalenz als auch zu Untersuchungen zur virämischen chronischen Hepatitis C verwiesen (Razavi et al., J Viral Hepatitis 2014; Bruggmann et al., J Viral Hepatitis 2014).

Zwei größere Arbeiten haben sich in Deutschland mit HCV Screeninguntersuchungen in der Notaufnahme bzw. über ein Hausarztmodell beschäftigt (Vermehren et al., PlosOne 2012; Wolfram et al., J Hepatol 2015). Daneben liegen Untersuchungen zu Screening und Therapiemaßnahmen in Gefängnissen sowie in der Notaufnahme aus verschiedenen Regionen in den USA vor (He et al., Ann Intern Med 2016; Donnelly et al., Clin Infect Dis 2016, Galbraith et al., Hepatology 2015).

Zum Themenkomplex des natürlichen Verlaufs der chronischen Hepatitis C Virusinfektion und der Progression der Leberfibrose bis zur Zirrhose wurden in den letzten Jahren mehrere Arbeiten auf der Grundlage verschiedener prospektiver Kohorten publiziert, die eine exponentielle Zunahme von Komplikationen im Langzeitverlauf der chronischen Hepatitis C nachweisen. Im Rahmen der Untersuchungen der deutschen Anti-D-Kohorte wurden Frauen, die sich alle Ende der 70er Jahre mit dem Hepatitis C Virus infiziert haben, im Verlauf prospektiv untersucht (Wiese et al., Hepatology 2014). In einer weiteren Arbeit wurden Bluter, die über Blutprodukte infiziert wurden, im Verlauf prospektiv untersucht (Fransen van de Putte et al., J Hepatol 2014).

Schließlich liegen mehrere Arbeiten vor, die eine Korrelation von klinischen Endpunkten mit dem Ansprechen auf die antivirale Therapie untersuchen (Arase et al., Hepatology 2013; van der Meer et al., JAMA 2014).

Abschließend sei bemerkt, dass bei der geplanten Anfrage für Dokumente von Herstellern der Ausgewogenheit halber auch die Firma MSD/Merck berücksichtigt werden sollte, da sie ebenfalls über eine zugelassene direkt antivirale Therapie zur Hepatitis C in Deutschland verfügt (Grazoprevir/Elbasvir; Zepatier<sup>TM</sup>).

Prof. Dr. Christoph Sarrazin

St. Josefs-Hospital  
Beethovenstr. 20  
65189 Wiesbaden

für die

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und  
Stoffwechselerkrankungen (DGVS)

### **A.1.3 – Gilead Sciences GmbH**

#### **Autoren:**

- Kandlbinder, Johannes

## Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan [S16-04] Screening auf Hepatitis C

### I. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

#### 1. Hintergrund

##### 1.1. Angabe zur Prävalenz in Deutschland (Seite 1)

Bei den Angaben zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland sollte entsprechend der Fragestellung der Untersuchung ergänzt werden, dass die reale Prävalenz als höher anzunehmen ist aufgrund der als hoch eingeschätzten, jedoch nicht quantifizierbaren Dunkelziffer sowie der zu geringen Berücksichtigung der Hochrisikogruppen in entsprechenden Prävalenzstudien [1].

#### 2. Fragestellung

##### 2.1. Konkretisierung der zu berücksichtigenden „Hochrisikogruppen“

Die Konkretisierung des Auftrags des G-BA nennt unter „Auftragsgegenstand und –umfang“ als relevanten Aspekt, der bei Ausgestaltung der Fragestellung erfasst werden soll: *„Screening von Hochrisikogruppen (z.B. bestimmte Geburtsjahrgänge, Geburt in bzw. Herkunft aus „Risikoland“, sexuelle Kontakte, Tätowierungen, Drogenabhängigkeit)“*. Eine primäre Betrachtung von *„(...) Hochrisikogruppen, die außerhalb der GU-RL regelhaft auf Hepatitis C untersucht werden (z.B. Gesundheitsberufe, i.v.-Drogenabhängige in aktueller Behandlung, HIV-Infizierte in Behandlung)“* soll nicht erfolgen [2].

Der vorläufige Berichtsplan benennt in der Fragestellung (Seite 3) nur diejenigen Gruppen, die in der Untersuchung nicht primär betrachtet werden (*„die ohnehin bereits regelhaft auf eine HCV-Infektion getestet werden“*).

Als Bevölkerungsgruppen mit *„erhöhtem Risiko einer HCV-Infektion“* werden im Abschnitt „Hintergrund“ (Seite 1) *„(...) vor allem Personen mit injizierendem Drogengebrauch, Empfänger von Blutprodukten und Organtransplantaten, medizinisches Personal sowie Sexualpartner HCV-infizierter Personen“* genannt und angegeben *„Aktuell wird eine HCV-Diagnostik bei diesen sowie mehreren weiteren Personengruppen empfohlen (zum Beispiel Gefängnisinsassen, HIV-/HBV-Infizierte, Personen aus Ländern mit einer hohen HCV-Prävalenz)“*.

Die relevanten Hochrisikogruppen, die derzeit in Deutschland nicht regelhaft untersucht werden, sollten zur besseren Nachvollziehbarkeit der betrachteten bzw. nicht primär betrachteten Gruppen in der Fragestellung konkret genannt werden. Aus dem vorläufigen Berichtsplan geht ebenfalls nicht hervor, ob es sich um das Screening von Hochrisikogruppen oder der Gesamtbevölkerung handelt. Gilead regt, an dies in der Fragestellung zu konkretisieren.

Eine einheitliche Terminologie (G-BA: „Hochrisikogruppen“, IQWiG: „Risikogruppen“, „erhöhtes Risiko“) wäre wünschenswert.

### 3. Methoden

#### 3.1. Durchführung der Bewertung der diagnostischen Güte (Seite 5)

Die Formulierung dieses Abschnitts macht nicht eindeutig klar, ob die Bewertung der diagnostischen Güte des Screenings nur dann erfolgt, wenn für die Bewertung der Screeningkette keine bzw. keine ausreichende Evidenz vorliegt: *„Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt, der Nutzen eines früheren gegenüber eines späteren Therapiebeginns wird erfasst und die diagnostische Güte untersucht.“*

Sollte geplant sein, die Bewertung der diagnostischen Güte nur dann durchzuführen, wenn für die Bewertung der Screeningkette keine ausreichende Evidenz vorliegt, schlägt Gilead vor, die diagnostische Güte in jedem Fall zu bewerten.

Sollte die Bewertung der diagnostischen Güte in jedem Fall geplant sein, schlägt Gilead vor, den Abschnitt entsprechend umzuformulieren, um diesen Punkt verständlicher zu machen.

#### 3.2. Definition der Population (Seiten 5, 7, 9)

Bei der Formulierung der Einschlusskriterien für Studien wird angegeben *„Die Zielpopulation bilden asymptomatische Personen“* bzw. *„Die Zielpopulation bilden Patienten mit einer HCV-Infektion.“* Es ist im vorläufigen Berichtsplan nicht definiert, ob damit Kinder in die Zielpopulation mit ein- oder ausgeschlossen sind, oder ob sich die Definition der Population nur auf Erwachsene bezieht.

Dies sollte konkretisiert und auch in die Ein- oder Ausschlusskriterien für Studien übernommen werden.

#### 3.3. Konkretisierung des Begriffs „virologisch-serologisches Screening“ (Seite 5)

Als Prüfintervention wird angegeben: *„Die zu prüfende Intervention bildet ein virologisch-serologisches Screening auf Hepatitis C“*. Es bleibt damit unklar, ob es sich dabei sowohl um die Bestimmung von HCV-Antikörpern als auch um den Nachweis von HCV-RNA handelt, oder ob auch Studien eingeschlossen werden, in denen nur eine der beiden Nachweismethoden als Prüfintervention verwendet wurde.

Gilead schlägt vor, dieses entsprechend im Abschnitt 4.1.2 und auch in Tabelle 1 des Berichtsplans zu konkretisieren.

### 3.4. Informationsbeschaffung

Im gesamten Berichtsplan sind die Kriterien für den Einschluss von Studien, nicht aber die entsprechenden Suchstrategien dargelegt. Deshalb regt Gilead an, die Suchstrategien mit aufzuführen, um die Nachvollziehbarkeit des Vorgehens zu erhöhen.

### 3.5. Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung (Seiten 7, 8, 9)

Auf Seite 7 wird zur systematischen Recherche zu Studien zur Therapievorverlagerung angegeben: *„Studien mit Randomisierung von Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn können kaum erwartet werden. Daher werden Studien betrachtet, die im Idealfall Therapieeffekte bei im Screening detektierten HCV-Infizierten mit den Therapieeffekten bei HCV-Infizierten, die nicht über ein Screening erkannt wurden, vergleichen (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Detektion über ein Screening“)“*.

Gilead ist der Meinung, dass dennoch eine Suche nach Studien erfolgen sollte, die einen frühen Behandlungsbeginn gegen einen späten Behandlungsbeginn vergleichen. Hierzu würde Gilead vorschlagen, einen entsprechenden Abschnitt im Berichtsplan zu ergänzen, der u.a. eine tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss umfasst.

Des Weiteren ist im Folgenden nicht klar dargestellt, warum als Vergleichsintervention (Seite 8, bzw. Seite 9, Tabelle 2, INT3) definiert wird: *„nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis C“*. In den Kriterien zum Einschluss entsprechender Studien zur Therapievorverlagerung (Seite 7) ist beschrieben, dass ersatzweise zum Vergleich *„Screeningsituation gegen Nichtscreeningsituation“* Studien berücksichtigt werden, die Therapieeffekte bei frühem Behandlungsbeginn mit Therapieeffekten bei spätem Behandlungsbeginn vergleichen.

Hier fehlt eine Erläuterung, weshalb *„später Behandlungsbeginn“* bzw. *„Nichtscreening“* in den Einschlusskriterien als *„Therapie, die keine Anwendung eines DAA umfasst“* definiert wird.

### 3.6. Einschlusskriterien für systematische Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen (Seite 11, 12)

Analog zum Kommentar unter 3.5 ist auch hier unklar, warum in Tabelle 5 als Vergleichsintervention (SRb3) definiert wird *„Eine Therapie, die keine Anwendung eines DAA umfasst“*.

Eine Erläuterung dazu sollte ergänzt werden.

Bei Beschreibung der Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten (Seite 11) wird auf die zuvor formulierten Kriterien verwiesen: *„Die Kriterien (...) orientieren sich dabei an den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette und zur Therapievorverlagerung (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2) und beziehen sich auf die in den systematischen Übersichten für die Studienselektion verwendeten Einschlusskriterien.“* Als Vergleichsintervention

wurde zuvor neben einer Therapie, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht, Placebo definiert.

Bei den Einschlusskriterien in Tabelle 5 (Seite 12) ist aber nur von einer Therapie nach nicht aktuellem Behandlungsstandard die Rede, die Placebo-Behandlung wird hier nicht mehr aufgeführt.

### **3.7. Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien (Seite 19)**

Meta-Analysen werden auf Basis des Odds Ratio betrachtet. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verwendet das IQWiG immer das relative Risiko und hat darauf basierend auch die Tabelle zum Ausmaß des Zusatznutzens erstellt.

### **3.8. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Analysen werden verwendet, sofern weniger als 30% der Patienten fehlen und maximal 15 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Armen bestehen. Bei der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird dies viel strenger gehandhabt, eine Begründung für die Abweichung findet sich nicht.

## **II. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.**

Keine Anmerkungen.

### **Referenzen**

- [1] Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 30/20152015. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/30\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/30_15.pdf?__blob=publicationFile).
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Screenings auf Hepatitis C2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4014/2016-09-22\\_IQWiG-Beauftragung\\_Screening-Hepatitis-C\\_Konkretisierung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4014/2016-09-22_IQWiG-Beauftragung_Screening-Hepatitis-C_Konkretisierung.pdf).