

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

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

Vom 20. November 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	27
4. Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Simeprevir ist der 1. Juni 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 21. Mai 2014 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Simeprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellt

Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie dem vom IQWiG erstellten Addendum (A14-39) zum Auftrag A14-18 (Simeprevir) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Simeprevir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Simeprevir (OLYSIO) gemäß Fachinformation:

OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Für die Hepatitis-C-Virus (HCV)-genotypspezifische Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1

Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation enthält Angaben zu empfohlenen Arzneimitteln und Therapiedauer für eine Kombinationstherapie mit OLYSIO für die Genotypen 1 und 4.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Simeprevir im Anwendungsgebiet „in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei erwachsenen Patienten“ lautet wie folgt:

- für Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

- für Genotyp 4 die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (therapienaiv und therapieerfahren)

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- a) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Genotypen 1, 4:
Peginterferon alfa 2a, Peginterferon alfa 2b, Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2b, Ribavirin, Sofosbuvir, Daclatasvir
- b) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Genotyp 1:
Boceprevir, Telaprevir.

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

zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Boceprevir vom 1. März 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Telaprevir vom 29. März 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Sofosbuvir vom 17. Juli 2014.

Für die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir sowie für den Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir wurden Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V durchgeführt. Die Beschlüsse zu den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir aus März 2012 stellen im Ergebnis einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird insbesondere damit begründet, dass für einzelne

Patientengruppen wie z.B. HCV/HIV Koinfizierte keine oder nur sehr wenige Daten vorliegen und dass ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen (Anämien) besteht. Der Beschluss zu Sofosbuvir zeigt u.a. einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie bei Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion. Der geringe Zusatznutzen wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination begründet. Für die Patientengruppe HCV-Patienten (Genotyp 4) und therapieerfahrene HCV Patienten (Genotyp 1) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Beschluss zu Sofosbuvir wurde auf zwei Jahre befristet. Die Datengrundlage der Zusatznutzen-Ergebnisse u.a. in den Patientengruppen HCV-Patienten mit Genotyp 1 (therapienaiv) und HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion sind unkontrollierte, einarmige Studien im Vergleich mit historischen Kontrollen. Diese Datengrundlage hat eine Reihe von methodischen Limitationen, die zu einer niedrigen Aussagesicherheit der Zusatznutzen-Ergebnisse führt

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die duale als auch die Triple-Therapie (mit Boceprevir oder Telaprevir) für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) als relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage zeigt sich für die Triple-Therapie ein Vorteil bezüglich des Erreichens des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR = Sustained Virologic Response). Dem gegenüberzustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential der Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie, so dass hier eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren empfohlen wird. Für Patientengruppen für die bisher keine oder nur sehr begrenzt Daten für die Triple-Therapie (Genotyp 1 mit Zirrhose, HCV/HIV-Koinfektion) vorliegen, wird gemäß den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerFO die duale Therapie als relevant angesehen.

Eine systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass aktuell in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe (bereits zugelassen [Sofosbuvir, Daclatasvir] oder kurz vor der Zulassung stehend) untereinander sowie gegenüber den etablierten Therapien „Ribavirin plus Peginterferon alfa“ und „Boceprevir/Telaprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa“ ist noch nicht abgeschlossen.

Die dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde gewählt, um eine einheitliche Bewertung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in diesem Therapiegebiet zu gewährleisten. Vor dem Hintergrund der Dynamik – sowohl in der Verfügbarkeit neuer Arzneimittel als auch daraus resultierend in den Leitlinienempfehlungen – bezüglich der Behandlungsoptionen der chronischen Hepatitis C wird es zum gegenwärtigen Zeitpunkt als vertretbar angesehen, die oben genannten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind“ wird nicht gesehen. Laut Fachinformation von Olysio ist eine Interferon-freie Therapie [Simeprevir + Sofosbuvir +/- Ribavirin] für HCV Patienten mit Genotyp 1 und 4 nur eingeschränkt und in Einzelfällen zugelassen: *„Olysio in Kombination mit Sofosbuvir sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist.“*. Dies setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzung der Patientengruppe aufgrund dieser Merkmale, insbesondere der medizinischen Dringlichkeit, ist nicht gegeben.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die chronische Hepatitis C (CHC) ist eine Viruserkrankung, in deren Verlauf es zu schweren Leberschädigungen wie Leberzirrhose oder hepatozelluläres Karzinom (HCC) kommen kann. Es liegen unterschiedliche Genotypen vor. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen/konstellationen z.B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) oder HIV Koinfizierte betrachtet.

Olysio[®] ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei erwachsenen Patienten indiziert. Die Zulassung von Olysio umfasst die Behandlung der Genotypen 1 und 4. Laut Fachinformation sind verschiedene Therapieregime mit unterschiedlichen Kombinationspartnern und unterschiedlichen Behandlungsdauern möglich.

Für Olysio[®] liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden.

In diesen Studien werden Endpunkte der Morbidität wie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response), Fatigue, Depression, Gesundheitszustand sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), die Verringerung der Fatigue und Depression, die positive Beeinflussung des Gesundheitszustands sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fünf randomisierte kontrollierte Studien [PILLAR (P7977-1231); QUEST-1 (C208);); QUEST-2 (C216); PROMISE (HPC3007); ATTAIN] sowie nicht adjustierte indirekte Vergleiche unter Einbeziehung nicht kontrollierter mit Simeprevir durchgeführter Studien (RESTORE (HPC3011); TMC435-TiDP16-C212) sowie die COSMOS-Studie (HPC2002) herangezogen. Es erfolgt eine Betrachtung der Studien im Einzelnen im Rahmen der Bewertung der jeweiligen Patientengruppe.

a) Therapienaive Patienten (mit und ohne Zirrhose), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Patientenpopulation wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (PILLAR; QUEST-1; QUEST-2) untersucht.

PILLAR war eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie (Phase IIb). Eingeschlossen wurden therapienaive Patienten (ohne Zirrhose = keine Patienten mit Metavir-Score F4) mit CHC-Genotyp 1.

Die Patienten erhielten Simeprevir oder Placebo (N=77) in Kombination mit Peginterferon alfa (PEG) und Ribavirin (RBV). Von den insgesamt vier Simeprevir + PEG + RBV-Armen der Studie PILLAR war nur die Kombination mit 150 mg/Tag Simeprevir, verabreicht über einen Zeitraum von 12 Wochen (N=77) sowie der Kontrollarm [Placebo (PLC) + PEG +RBV über 48 Wochen] relevant. Die gesamte Beobachtungsdauer betrug 72 Wochen, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Einzelfall behandelt wurde.

QUEST-1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-armige Studie (Phase III). Eingeschlossen wurden therapienaive Patienten (mit [12 %] /ohne [88 %] Zirrhose) mit CHC-Genotyp 1. Die Patienten erhielten Simeprevir (N=264) oder Placebo (N=130) in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin. Die Patienten erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin entsprechend den im Protokoll definierten RGT-Kriterien (response-guided therapy). Die Patienten in den Kontrollgruppen erhielten 48 Wochen lang Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, die ersten 12 Wochen kombiniert mit Placebo. Die gesamte Beobachtungsdauer betrug 72 Wochen, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Einzelfall behandelt wurde.

QUEST-2 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-armige Studie (Phase III). Eingeschlossen wurden therapienaive Patienten (mit [ca. 8 %] /ohne [ca. 92 %] Zirrhose) mit CHC-Genotyp 1. Die Patienten erhielten Simeprevir (N=257) oder Placebo (N=134) in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Die Patienten erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir oder Placebo plus Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin entsprechend den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Die Patienten in den Kontrollgruppen erhielten 48 Wochen lang Peginterferon alfa-2a oder -2b und Ribavirin. Die gesamte Beobachtungsdauer betrug 72 Wochen, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Einzelfall behandelt wurde.

In den beiden Studienarmen brachen unterschiedlich viele Patienten die Studie ab (Simeprevir + PEG + RBV: 6,2 %; Placebo + PEG + RBV: 15,7 %). Daraus resultiert eine mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts.

PILLAR; QUEST-1; QUEST-2

In einer gepoolten Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 (N=785) hatten 74 % das METAVIR-Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 16 % das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 10 % das METAVIR-Fibrosestadium F4 (Zirrhose); 48 % waren mit HCV-Genotyp 1a und 51 % mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 17 % des Gesamtkollektivs und 34 % der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 29 % hatten den IL28B-Genotyp CC, 56 % den IL28B-Genotyp CT und 15 % den IL28B-Genotyp TT.

Die Studienergebnisse der Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 wurden, sofern möglich, in Meta-Analysen zusammengefasst.

In allen drei Studien wurde ein responsegesteuertes Therapieschema – in Abhängigkeit des virologischen Ansprechens in den Simeprevir + PEG + RBV-Armen durchgeführt. Die Therapiedauer betrug bis auf geringfügige Abweichungen 24 Wochen, was einer zulassungskonformen Anwendung entspricht. In den Kontrollarmen aller drei Studien war unabhängig vom virologischen Ansprechen eine den Zulassungen für Peginterferon alfa und Ribavirin entsprechende 48-wöchige Behandlung für alle Patienten vorgesehen. In allen drei Studien war in beiden Behandlungsgruppen darüber hinaus bei inadäquatem virologischem Ansprechen ein Abbruch der Therapie geplant.

In den Placebo + PEG + RBV-Armen der Studien wurde die Behandlung bei bis zu 28 % der Patienten zu früh abgesetzt, was bei diesen Patienten zu einer kürzeren Behandlungsdauer führte als von der Zulassung vorgesehen. Die vorzeitigen Behandlungsabbrüche traten in den Kontrollarmen deutlich häufiger als in den Simeprevir + PEG + RBV-Armen auf (Unterschied bis zu 25 Prozentpunkte). Darüber hinaus wurden in den Simeprevir + PEG + RBV-Armen aller 3 Studien bis zu 14 % der Patienten länger behandelt als durch die Zulassung vorgesehen.

Daraus resultiert eine mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts im Vergleich zu einer zulassungskonformen Behandlung hinsichtlich der morbiditätsbezogenen Endpunkte [dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR 24); Fatigue (über FSS), Depression (über CES-D) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS)]. Für den Endpunkt SVR 24 konnte mit einer Sensitivitätsanalyse gezeigt werden, dass der Effektschätzer weiterhin statistisch signifikant ist, wenn die hohen und unterschiedlichen Abbruchraten, soweit sie durch die virologischen Abbruchkriterien bedingt waren, geeignet berücksichtigt werden. Jedoch konnten durch die Sensitivitätsanalyse nur die Aspekte, die durch die vorzeitigen Abbrüche in der Placebo + PEG + RBV-Gruppe zustande kommen, berücksichtigt werden.

Bezüglich der Unterschiede in der zulassungskonformen Behandlungsdauer wird für die Nebenwirkungen kein verzerrender Einfluss auf die Effekte für Simeprevir + PEG + RBV gesehen.

Neben den bereits dargelegten methodischen Unsicherheiten ist zu berücksichtigen, dass für den Endpunkt SVR 24 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Q80K-Polymorphismus sowie ein Beleg auf eine Effektmodifikation für das Merkmal IL28B-Genotyp (CC/CT/TT) vorliegt. Patienten mit einem IL28B-Genotyp CC (29 % in den Studien QUEST-1 und QUEST-2) sowie Patienten mit einem Q80K-Polymorphismus (17 % in den Studien

QUEST-1 und QUEST-2) zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich des Erreichens eines SVR.

Die Aussagesicherheit zu den Ergebnissen der Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 wird, insbesondere bezogen auf die mögliche Unsicherheit der Ergebnisse zum SVR 24, als Hinweis eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In QUEST-1 Studie traten 2 Todesfälle im Simeprevir-Arm auf. Ein Zusatznutzen bezüglich der Mortalität ist nicht belegt.

Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Alle drei eingeschlossenen Studien zeigen für den SVR 24 statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV mit absoluten Risikoreduktionen zwischen 15,6 % und 30,5%. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zum SVR 24 zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Simeprevir. Die Raten des SVR an Woche 72 (SVR W72) zeigen für die Studien QUEST-1; QUEST-2 statistisch signifikante Ergebnisse.

Für den Endpunkt SVR 24 ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus sowie ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal IL28B-Genotyp. Bei Patienten ohne Q80K Polymorphismus sowie bei Patienten mit einem IL28B-Genotyp (CT/TT) besteht ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patienten mit einem IL28B-Genotyp CC sowie Patienten mit einem Q80K-Polymorphismus liegen keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich des Erreichens eines SVR vor.

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse von QUEST-1 und QUEST-2 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV. Das 95 % KI des Hedges'g liegt nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$.

Fatigue über Fatigue Severity Scale (FSS)

Die Meta-Analyse aller 3 Studien zum Endpunkt Fatigue ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV. Das 95 % KI des Hedges'g liegt nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$.

Für diesen Endpunkt zeigen sich Hinweise auf Effektmodifikation durch die Merkmale Fibrosestatus (Metavir-Score) und Q80K-Polymorphismus. Es liegen statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Simeprevir für die Subgruppen „Patienten mit einem Metavir-Score von F0-F2“ und „Patienten ohne Q80K-Polymorphismus“ vor. Das jeweilige 95 % KI des Hedges'g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$.

Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

Die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse von QUEST-1 und QUEST-2 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV. Das 95 % KI des Hedges'g liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$.

Für diesen Endpunkt zeigt sich ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus. Es liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Simeprevir für die Subgruppe „Patienten ohne Q80K-Polymorphismus“ vor. Das 95 % KI des Hedges'g liegt vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte *SUE (schwere unerwünschte Ereignisse)* und *Abbruch aufgrund von UE (unerwünschte Ereignisse)* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Für den Endpunkt SUE ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus (Metavir-Score). Bei Patienten mit einem Metavir-Score von F3 bis F4 treten statistisch signifikant weniger SUE unter der Simeprevir-Behandlung auf.

Für die Endpunkte *Pruritus* und *Ausschlag (Rash)* zeigen sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Simeprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesamtbewertung

Für therapienaive Patienten (mit und ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion (Genotyp 1) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon alfa + Ribavirin] vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Simeprevir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) ergibt. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. In den Studien traten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Todesfälle auf.

Für diese Patientengruppe liegen drei randomisierte kontrollierte Studien vor.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 wird insbesondere aufgrund der statistisch signifikanten Verbesserung des SVR ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Das statistisch signifikante Ergebnis hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei der Subgruppe Patienten mit einem Metavir-Score F3-F4 sowie die positive Beeinflussung der Fatigue als auch des Gesundheitszustandes bei der Subgruppe Patienten ohne Q80K-Polymorphismus und die positive Beeinflussung der Fatigue bei der Subgruppe Patienten mit einem Metavir-Score von F0-F2 werden in dieser Entscheidung ebenfalls berücksichtigt.

Die drei vorliegenden RCTs weisen methodische Mängel auf. Diese bestehen in der Abweichung der in den Studien durchgeführten Behandlungsdauer bezogen auf die jeweilige Zulassung der Arzneimittel. In den Kontrollarmen (Placebo + PEG + RBV) kam es im Vergleich zu den Simeprevir-Armen häufiger zu vorzeitigen Therapieabbrüchen; gleichzeitig wurde in den Simeprevir-Armen eine von der Zulassung abweichende längere Behandlung bei bis zu 14 % der Patienten durchgeführt. Daraus resultiert eine mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts im Vergleich zu einer zulassungskonformen Behandlung hinsichtlich der morbiditätsbezogenen Endpunkte [SVR; Fatigue (über FSS), Depression (über CES-D) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS)]. Für den Endpunkt SVR 24 konnte mit einer Sensitivitätsanalyse gezeigt werden, dass der Effektschätzer weiterhin statistisch signifikant ist, wenn die hohen und unterschiedlichen Abbruchraten, soweit sie durch die virologischen Abbruchkriterien bedingt waren, geeignet berücksichtigt werden. Jedoch konnten durch die Sensitivitätsanalyse nur die Aspekte, die durch die vorzeitigen Abbrüche in der Placebo + PEG + RBV-Gruppe zustande kommen, berücksichtigt werden.

Neben den bereits dargelegten methodischen Unsicherheiten ist zu berücksichtigen, dass für den Endpunkt SVR 24 ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Q80K-Polymorphismus sowie ein Beleg auf eine Effektmodifikation für das Merkmal IL28B-Genotyp (CC/CT/TT) vorliegt. Patienten mit einem IL28B-Genotyp CC (29 % in den Studien QUEST-1 und QUEST-2) sowie Patienten mit einem Q80K-Polymorphismus (17 % in den Studien QUEST-1 und QUEST-2) zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich des Erreichens eines SVR.

Bezüglich der Aussagesicherheit wird deshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen festgestellt.

b) Therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die **PROMISE Studie** war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 2-armige Phase-III-Studie mit Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, die nach einer früheren Interferon-basierten Therapie einen Relapse erlitten hatten. Die Patienten erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir oder Placebo plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin. Es wurde ein responsegesteuertes Therapieschema – in Abhängigkeit des virologischen Ansprechens im Simeprevir + PEG + RBV-Arm durchgeführt. Über 80 % der Patienten des Simeprevir + PEG + RBV-Arms wurden 24 Wochen behandelt, was einer

zulassungskonformen Anwendung entspricht. Die Patienten in den Kontrollgruppen erhielten Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen. In beiden Behandlungsgruppen war darüber hinaus bei inadäquatem virologischem Ansprechen ein Abbruch der Therapie geplant.

Die gesamte Beobachtungsdauer der Studie betrug 72 Wochen, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Einzelfall behandelt wurde.

Die Studie PROMISE umfasste 260 Patienten im Simeprevir + PEG + RBV-Arm und 133 Patienten im Placebo + PEG + RBV-Arm. Patienten ohne Zirrhose waren mit 84 bzw. 85% in der Mehrheit. Die Ausgangsviruslast war in beiden Behandlungsarmen bei ca. 85 % der Patienten hoch; 42 % waren mit HCV-Genotyp 1a und 58 % mit HCV-Genotyp 1b infiziert; 13 % des Gesamtkollektivs und 31 % der Patienten mit Genotyp 1a hatten bei Studienbeginn einen Q80K-Polymorphismus; 24 % hatten den IL28B-Genotyp CC, 64 % den IL28B-Genotyp CT und 12 % den IL28B-Genotyp TT.

Im Placebo + PEG + RBV-Arm der Studie wurde bei ca. 10 % die Behandlung vor Beendigung des zulassungskonformen 48 Wochenzyklus abgesetzt, insbesondere häufiger als im Simeprevir + PEG + RBV-Arm (Unterschied ca. 8 Prozentpunkte). Darüber hinaus wurden im Simeprevir + PEG + RBV-Arm ca. 6 % der Patienten länger behandelt als durch die Zulassung vorgesehen. Daraus resultiert eine mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts im Vergleich zu einer zulassungskonformen Behandlung hinsichtlich der morbiditätsbezogenen Endpunkte [SVR; Fatigue (über FSS), Depression (über CES-D) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS)]. Für den Endpunkt SVR 24 konnte mit einer Sensitivitätsanalyse gezeigt werden, dass der Effektschätzer weiterhin statistisch signifikant ist, wenn sowohl die Abbruchraten, soweit sie durch die virologischen Abbruchkriterien bedingt waren, als auch die Patienten, die die Studie abgebrochen haben, und die im SIM + PEG + RBV-Arm länger als zugelassene Behandlung geeignet berücksichtigt werden. Bezüglich der Unterschiede in der zulassungskonformen Behandlungsdauer wird für die Nebenwirkungen kein verzerrender Einfluss auf die Effekte für Simeprevir + PEG + RBV gesehen.

Die Aussagesicherheit zu den Ergebnissen der PROMISE Studie wird als Hinweis eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In PROMISE Studie trat je ein Todesfall im Simeprevir-Arm und im Kontrollarm auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht. Ein Zusatznutzen bezüglich der Mortalität ist nicht belegt.

Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Die PROMISE Studie zeigt für den SVR 24 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV mit einer absoluten Risikoreduktionen von 43,5 %. Das

Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zum SVR 24 zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Simeprevir. Die Rate des SVR an Woche 72 (SVR W72) zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)

Für den Endpunkt Depression liegt in der PROMISE Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV. Das 95 % KI des Hedges'g liegt nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$.

Fatigue über Fatigue Severity Scale (FSS)

Für den Endpunkt Fatigue liegt in der PROMISE Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV. Das 95 % KI des Hedges'g liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$.

Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegt in der PROMISE Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV. Das 95 % KI des Hedges'g liegt vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$.

Für diesen Endpunkt zeigt sich je ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Merkmal Q80K-Polymorphismus sowie Genotyp 1a/1b. Es liegt jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Simeprevir für die Subgruppen „Patienten ohne Q80K-Polymorphismus“ und „Patienten mit Genotyp 1b“ vor. Das 95 % KI des Hedges'g liegt jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte *SUE (schwere unerwünschte Ereignisse)* und *Abbruch aufgrund von UE (unerwünschte Ereignisse)* liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen vor.

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV.

Für die Endpunkte grippeähnliche Erkrankung und Dyspnoe liegen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Vergleichstherapie Placebo + PEG + RBV vor. Das Ausmaß dieser Effekte wird allerdings nicht mehr als geringfügig bewertet.

Gesamtbewertung

Für therapieerfahrene Patienten (Relaps) mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion (Genotyp 1) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon alfa + Ribavirin] vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Simeprevir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR), eine statistisch signifikante und klinisch relevante positive Beeinflussung der Fatigue und des Gesundheitszustandes sowie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. In der Studie traten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Todesfälle auf.

Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.

Die vorliegende RCT weist methodische Mängel auf. Diese bestehen in der Abweichung der in den Studien durchgeführten Behandlungsdauer bezogen auf die jeweilige Zulassung der Arzneimittel. In den Kontrollarmen (Placebo + PEG + RBV) kam es im Vergleich zu den Simeprevir-Armen häufiger zu vorzeitigen Therapieabbrüchen; gleichzeitig wurde in den Simeprevir-Armen eine von der Zulassung abweichende längere Behandlung bei ca. 6 % der Patienten durchgeführt. Daraus resultiert eine mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts im Vergleich zu einer zulassungskonformen Behandlung hinsichtlich der morbiditätsbezogenen Endpunkte [SVR; Fatigue (über FSS), Depression (über CES-D) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS)]. Für den Endpunkt SVR 24 konnte mit einer Sensitivitätsanalyse gezeigt werden, dass der Effektschätzer weiterhin statistisch signifikant ist, wenn sowohl die Abbruchraten, soweit sie durch die virologischen Abbruchkriterien bedingt waren, als auch die Patienten, die die Studie abgebrochen haben, und die im SIM + PEG + RBV-Arm länger als zugelassene Behandlung geeignet berücksichtigt werden.

Bezüglich der Aussagesicherheit wird in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen Zusatznutzen festgestellt.

c) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder, Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir)

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Bei **ATTAIN** handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Erwachsene mit einer chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion mit dem Genotyp 1 behandelt wurden. Die Patienten waren Non-Responder, d. h. mindestens einmal mit Peginterferon-alfa-2a oder 2b in Kombination mit Ribavirin über ≥ 12 Wochen (Null-Responder) oder ≥ 20 Wochen (partielle Responder) vorbehandelt. Dabei durfte die vorherige Behandlung nicht wegen Peginterferon- / Ribavirin-Intoleranz abgebrochen worden sein.

Die Patienten wurden im Interventionsarm mit Simeprevir + PEG + RBV (N=379) und im Vergleichsarm mit Telaprevir + PEG + RBV (N=384) für jeweils 12 Wochen behandelt. Daran schloss sich in beiden Studienarmen eine Nachbehandlung mit PEG + RBV über 36 Wochen an. Die geplante Nachbeobachtungszeit betrug 12 Wochen (u. a. für den primären Endpunkt

SVR 12 zum Datenschnitt Woche 60) und 24 Wochen (Datenschnitt Woche 72). In beiden Behandlungsgruppen war bei inadäquatem virologischem Ansprechen ein Abbruch der Therapie geplant.

Der Anteil der Patienten mit Zirrhose betrug im Simeprevir + PEG + RBV-Arm und im Telaprevir + PEG + RBV-Arm jeweils ca. 23 % und 20 %. Basierend auf dem Metavir-Score zeigte fast die Hälfte der Patienten fortgeschrittene Leberschädigungen (Fibrosegrad F3-F4). Die Patienten hatten überwiegend eine hohe Viruslast, der Viren-Genotyp 1b (ca. 57 %) war etwas häufiger vertreten als Genotyp 1a (ca. 43 %).

Die Studie ATTAIN war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Da Ergebnisse zu Woche 72 noch nicht vorlagen, wurden die verfügbaren Analysen zum geplanten Datenschnitt Woche 60 herangezogen.

In der Studie wurden 11,3 % der Patienten im Simeprevir + PEG + RBV-Arm länger behandelt als von der Zulassung vorgesehen. Daraus resultiert eine mögliche Unsicherheit des Behandlungseffekts im Vergleich zu einer zulassungskonformen Behandlung hinsichtlich der morbiditätsbezogenen Endpunkte [SVR; Fatigue (über FSS), Depression (über CES-D) und Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS)]. Bezüglich der Unterschiede in der zulassungskonformen Behandlungsdauer wird für die Nebenwirkungen kein verzerrender Einfluss auf die Effekte für Simeprevir + PEG + RBV gesehen.

Die Aussagesicherheit zu den Ergebnissen der ATTAIN Studie wird in der Gesamtschau als Hinweis eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In ATTAIN Studie traten drei Todesfälle im Kontrollarm (Telaprevir + PEG + RBV) auf. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Ein Zusatznutzen bezüglich der Mortalität ist nicht belegt.

Lebensqualität

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Die ATTAIN Studie zeigt für den SVR 12 kein statistisch signifikantes Ergebnis. Ein Zusatznutzen bezüglich des Erreichens des SVR liegt nicht vor.

Depression über Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)

Für den Endpunkt Depression zeigt sich in der ATTAIN Studie kein statistisch signifikanter Unterschied.

Fatigue über Fatigue Severity Scale (FSS)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich in der ATTAIN Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand über European Quality of Life-5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegt in der ATTAIN Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV vor. Das 95 % KI des Hedges'g liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte *SUE (schwere unerwünschte Ereignisse)* und *Abbruch aufgrund von UE (unerwünschte Ereignisse)* zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

Für die Endpunkte „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „schwerwiegende Anämien zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Simeprevir + PEG + RBV.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der ATTAIN Studie wird aufgrund der statistisch signifikanten Verbesserung der Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegend sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Gesamtbewertung

Für therapieerfahrene Patienten (Non-Responder) mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion (Genotyp 1) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Telaprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin] vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Simeprevir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ergibt. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. In der Studie traten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Todesfälle auf.

Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.

Das Ergebnis einer randomisierten kontrollierten Studie zeigt, dass die Behandlung mit Simeprevir plus Peginterferon alfa plus Ribavirin gegenüber Telaprevir plus Peginterferon alfa plus Ribavirin zu einer statistisch signifikanten Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, schwerwiegenden Anämien sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes führt.

In der Studie wurden 11,3 % der Patienten im Simeprevir + PEG + RBV-Arm länger behandelt als von der Zulassung vorgesehen. Bezüglich der Unterschiede in der zulassungskonformen Behandlungsdauer wird für die Nebenwirkungen kein verzerrender Einfluss auf die Effekte für Simeprevir + PEG + RBV gesehen.

Bezüglich der Aussagesicherheit wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen festgestellt.

d) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

und

e) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens

RESTORE (N=107) ist eine laufende unverblindete, einarmige Phase-III-Studie mit Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion, die therapienaiv sind oder bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hat (einschließlich vorherigen Relapsen, partiellen Respondern oder Null-Respondern).

Therapienaive Patienten oder Patienten mit Relapse erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin nach den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Vorherige Non-Responder auf eine Vortherapie (partielle Responder und Null-Responder) erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin.

Bei der RESTORE Studie handelt es sich um eine einarmige Studie. Nicht kontrollierte Studien besitzen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen Simeprevir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Bei der RESTORE Studie handelt es sich um eine laufende unverblindete, einarmige Phase-III-Studie. Bei den Patienten, bei denen die SVR₁₂ evaluiert werden konnte, betrug die SVR₁₂-Gesamtrate 85 % (52/61); die SVR₁₂-Raten betragen 88 % (28/32) bei therapienaiven Patienten, 91 % bei vorherigen Relapsen (19/21), 33 % (1/3) bei vorherigen partiellen Respondern und 80 % (4/5) bei vorherigen Null-Respondern. Bei den therapienaiven Patienten oder den Patienten mit vorherigem Relapse, die die im Protokoll definierten RGT-Kriterien erfüllten und insgesamt 24 Wochen lang behandelt wurden, betragen die SVR₁₂-Raten 92 % (47/51).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Simeprevir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der therapienaiven HCV Patienten und Patienten mit einem Rückfall auf eine vorherige Therapie (Relapse) mit Genotyp 4 mit einer Kombination aus Simeprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa über 24 Wochen.

Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) mit Genotyp 4 werden 48 Wochen mit einer Kombination aus Simeprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa behandelt.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von HCV Patienten Genotyp 4 (therapieerfahren) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) ein Behandlungszyklus von 48 Wochen vorgegeben. Für therapienaive Patienten, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen (bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben) kann ein 24 wöchiger Behandlungszyklus in Erwägung gezogen werden. Jedoch kann eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein als eine Behandlung über 48 Wochen.

Der Zusatznutzen wird wie folgt bewertet:

d) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die wesentliche Verkürzung der Therapiedauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive HCV Patienten und Patienten mit einem Rückfall auf eine vorherige Therapie (Relapse) als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den HCV Patienten mit Genotyp 4 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studie für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Simeprevir-Regimes einerseits und einer längeren Behandlungsdauer eines Interferon-haltigen Regimes der zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft.

e) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Für die aufgeführten Patienten ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Diese Patienten werden über 48 Wochen mit einer Kombination aus Simeprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa behandelt. Eine Verkürzung der Therapiedauer eines Interferon-haltigen Therapieregimes gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt nicht vor. Daher ist der Zusatznutzen für die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.

f) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (Relapse ohne Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

und

g) Therapienaive Patienten (mit Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder mit/ohne Zirrhose, Relapse mit Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Wahrscheinlichkeit der Zusatznutzens

Studie C212 (N=106) ist eine offene einarmige Phase-III-Studie mit Patienten mit HIV-1- und HCV-Genotyp-1-Koinfektion, die nicht vorbehandelt sind (N=53) oder bei denen eine frühere Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin versagt hatte (Relapser (N=15), partielle Responder (N=10) und Null-Responder (N=28)). Nichtzirrhotische Patienten ohne Vortherapie und nichtzirrhotische Patienten mit Relapse auf eine Vortherapie erhielten 12 Wochen lang einmal täglich 150 mg Simeprevir plus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, gefolgt von einer 12- oder 36-wöchigen Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin entsprechend den im Protokoll definierten RGT-Kriterien. Vorherige Non-Responder (partielle Responder und Null-Responder) und alle zirrhotischen Patienten (METAVIR-Fibrosestadium F4) erhielten nach den ersten 12 Wochen mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin, 36 Wochen lang Peginterferon alfa-2a und Ribavirin. Von den 106 in Studie C212 eingeschlossenen Patienten hatten 68 % das METAVIR Fibrosestadium F0, F1 oder F2, 19 % das METAVIR-Fibrosestadium F3 und 13 % das METAVIR-Fibrosestadium F4. Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 89 % (54/61) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten oder vorherigen Relapser ohne Zirrhose durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien.

Bei der Studie C212 handelt es sich um eine einarmige Studie. Nicht kontrollierte Studien besitzen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das

Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die nicht kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen Simeprevir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In der Studie C212 wurden HCV Patienten (Genotyp 1) mit einer HIV Koinfektion untersucht (therapienaive Patienten, Patienten mit einem Rückfall (Relapse) sowie Non-Responder). In der Studie C212 erreichten 79 % (42/53) der therapienaiven Patienten; 87 % der vorherigen Relapser (13/15); 70 % (7/10) der vorherigen partiellen Responder und 57 % (16/28) der vorherigen Null-Responder einen SVR 12.

Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 89 % (54/61) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten oder vorherigen Relapser ohne Zirrhose durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien (HCV-RNA < 25 IE/ml in Woche 4 nachweisbar oder nicht nachweisbar und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12). Bei diesen Patienten betrug die SVR12-Rate 87 %.

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Simeprevir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der mit HIV-koinfizierten therapienaiven HCV Patienten und Patienten mit einem Rückfall auf eine vorherige Therapie (Relapse) ohne Zirrhose mit einer Kombination aus Simeprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa über 24 Wochen.

HIV-koinfizierte vorherige Non-Responder (partielle und Null-Responder) sowie therapienaive Patienten und vorherige Relapse-Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion werden 48 Wochen mit einer Kombination aus Simeprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa behandelt.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von HCV Patienten Genotyp 4 (therapieerfahren) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) ein Behandlungszyklus von 48 Wochen vorgegeben.

Der Zusatznutzen wird wie folgt bewertet:

f) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (Relapse ohne Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die wesentliche Verkürzung der Therapiedauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für HIV-koinfizierte therapienaive HCV Patienten sowie Patienten mit einem Rückfall auf eine vorherige Therapie (Relapse) ohne Zirrhose als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den HCV Patienten mit einer HIV-Koinfektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studie für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Simeprevir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft.

g) Therapienaive Patienten (mit Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder mit/ohne Zirrhose; Relapse mit Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Für die aufgeführten Patienten ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Diese Patienten werden über 48 Wochen mit einer Kombination aus Simeprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa behandelt. Eine Verkürzung der Therapiedauer eines Interferon-haltigen Therapieregimes gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt nicht vor. Daher ist der Zusatznutzen für die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.

Gesamtbetrachtung

Für die Patientengruppen d) und f):

- **Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 4:
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber
Peginterferon alfa + Ribavirin**

- **Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (Relapse
ohne Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber
Peginterferon alfa + Ribavirin**

Für die aufgeführten Patientengruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.

Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe zu treffen (vgl. 2 Kapitel § 13 Abs.2 VerfO).

Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Simeprevir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 16 bis 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression². Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Simeprevir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die

² European Assessment report Sovaldi ®, 21 November 2013, S. 10

vorliegenden Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen Simeprevir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit den vorliegenden einarmigen Studien der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Therapieregime von Simeprevir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.

Die Simeprevir-haltigen Regime führen in der Regel in den Patientengruppen d) und f) zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer (Simeprevir-Ribavirin-Peginterferon-Regime) gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.

Der G-BA bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens von Simeprevir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Simeprevir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

Für die Patientengruppen e) und g):

- **Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 4:**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

- **Therapienaive Patienten (mit Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder mit/ohne Zirrhose; Relapse mit Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.

Weitere Studien [Sofosbuvir + Simeprevir]

COSMOS ist eine unverblindete randomisierte Phase-IIa-Studie, in der erwachsene Patienten mit bestätigter chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 untersucht wurden, die entweder als Null-Responder ohne fortgeschrittene Leberfibrose in Kohorte 1 (N=80) oder als therapienaive Patienten oder Null-Responder jeweils mit fortgeschrittener Leberfibrose in Kohorte 2 (N=87) eingeschlossen wurden.

Patienten jeder Kohorte wurden auf 4 Behandlungsarme im Verhältnis 2:1:2:1 randomisiert, in denen eine Therapie über 12 oder 24 Wochen mit Simeprevir und Sofosbuvir mit oder ohne zusätzliche Ribaviringabe eingesetzt wurde.

Ausschlusskriterien waren Komorbiditäten wie hepatozelluläres Karzinom (HCC), Depression, Autoimmunerkrankungen und unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen.

Gemäß Fachinformation von OLYSIO sollte Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir nur bei Patienten angewendet werden, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist. Basierend auf einer klinischen Bewertung jedes einzelnen Patienten kann Ribavirin hinzugefügt werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer mit OLYSIO zusammen mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) (bis zu 24 Wochen) kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

Es wird festgestellt, dass in der COSMOS-Studie HCV Patienten untersucht wurden, die für eine Behandlung mit Interferon grundsätzlich geeignet waren, für die keine Unverträglichkeit erkennbar war und bei denen die Behandlung mit der interferonfreien Therapieoption mit Simeprevir nicht dringend war. Eine Einzelfallbetrachtung der Therapieverlängerung auf 24 Wochen sowie die klinische Bewertung der Ribaviringabe fand nicht statt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Patientengruppe „Patienten, die für Interferon nicht geeignet sind oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist“ wird kritisch gesehen.

Zudem wurde für die Patientengruppe „Patienten, die für Interferon nicht geeignet sind oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist“ bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als eigenständige Patientengruppe betrachtet. Es wird auch weiterhin nicht die Notwendigkeit gesehen, eine solche Patientengruppe zu definieren. Eine klare Abgrenzung dieser Patientengruppe ist nicht möglich.

Eine weitere Berücksichtigung der COSMOS-Studie findet deshalb nicht statt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Es wird eine relevante GKV-Population von 58.895.946 Versicherten (Erwachsenen)³ zugrunde gelegt. Des Weiteren wird den Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgend für die Allgemeinbevölkerung für die chronische Hepatitis C Infektion eine Prävalenzrate von 0,5 % (diagnostizierte und nicht diagnostizierte Fälle) angenommen. Daraus resultiert die Anzahl von 294.480 GKV-Versicherten mit Hepatitis C. Jedoch können nur diagnostizierte Patienten einer Behandlung zugeführt werden.

Repräsentative Studien zum Verhältnis „diagnostiziert“ vs. „nicht diagnostiziert“ (für Deutschland) liegen nicht vor. Das Robert Koch Institut geht davon aus, dass nur ca. 20-30 % der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind^{4;5}. In der Literatur findet man des Weiteren Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland⁶. Eine Analyse von Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69 %^{7;8} diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierte chronische Hepatitis C Infektion für Deutschland angenommen.

Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen 1 und 4 sowie der Anzahl von Patienten mit HCV/HIV-Koinfektionen wurde die Arbeit von Hüppe et al.⁹ berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; GT 4 - 3,2 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %).

Im Beschluss zu Simeprevir erfolgt eine Betrachtung des Zusatznutzens für Genotyp 1 getrennt nach dem Status „therapieerfahren“ und „therapienaiv“. Für den Status „therapieerfahren“ erfolgt des Weiteren eine differenzierte Betrachtung des Zusatznutzens für „Relaps“ und „Non-Respons“. Hinsichtlich der Verteilung therapieerfahrener und therapienaiver sowie innerhalb therapieerfahrener HCV Patienten getrennt nach „Relaps“ und „Non-Respons“ innerhalb des Genotyp 1 liegen keine repräsentativen Studien vor.

Zum Verhältnis der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 1 wurde bereits eine Feststellung in den Beschlüssen zu Boceprevir (Beschlussfassung 01.03.2012) und Telaprevir (Beschlussfassung 29.03.2012) sowie Sofosbuvir (Beschlussfassung 17.07.2014) getroffen. Der pharmazeutischen Unternehmer folgt in seiner Stellungnahme der Herleitung der Patientenzahlen in den bereits getroffenen Beschlüssen.

³ Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; [Datenquelle: KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte), Bundesministerium für Gesundheit]. *[Jahr 2013: 57.477.231 GKV-versicherte Personen in der Altersgruppe der über 20-Jährigen plus 1.418.715 GKV-versicherte Personen in der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen (Anteil von 40%)].*

⁴ ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2009. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008.

⁵ SCHREIER, E. et al.; 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

⁶ CORNBERG, M., et al., S. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*, 31 Suppl 2, 30-60.

⁷ TOMCZAKOWSKI, J., et al.; 2010a. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Poster presented at the ISPOR 13th Annual European Congress Prague.

⁸ TOMCZAKOWSKI, J. et al.; 2010b. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Abstract at the ISPOR13th annual european congress. *Value in Health*, 13, A440.

⁹ HÜPPE, D., et al. 2008. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol*, 46, 34-44.

Eine Änderung der in den Beschlüssen zu Boceprevir, Telaprevir und Sofosbuvir bei HCV Patienten, Genotyp 1 getroffenen Annahmen wird nicht als notwendig angesehen.

Das vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Verhältnis von 63 % Non-Respons und 37 % Relaps bezüglich der therapieerfahrenen Patienten (Genotyp 1) wird nicht übernommen. „Diese Angabe erfolgt auf Grundlage gepoolter Ergebnisse aus den klinischen Studien, die auch zur Nutzenbewertung herangezogen werden (PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2). Die Repräsentativität bzw. Übertragbarkeit dieser Angaben sind nicht anhand von öffentlich zugänglichen Quellen nachprüfbar“ (IQWiG Dossierbewertung A 14-18; Version 1.0; Stand: 28.08.2014; Seite 163). Des Weiteren liegen keine belastbaren Daten zum Verhältnis von therapie-naiven HCV-Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) versus vorherige Non-Responder unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus vor (Genotyp 4 sowie mit einer HIV-Koinfektion [Genotyp 1,4]).

Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Größenordnung diagnostizierter Patienten mit chronischer HCV-Infektion kann sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Angaben möglich sein.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olysio® (Wirkstoff: Simeprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Oktober 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Simeprevir soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virus Infektion erfahrenen Ärzten erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2014).

Dem G-BA sind keine belastbaren Daten bezüglich der Häufigkeit der Anwendung der Therapieregime in den Gruppen der therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C bekannt. Eine nach diesem Kriterium gewichtete Kostenberechnung wurde deshalb nicht vorgenommen.

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt. Für Ribavirin wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag gewählt. In der Fachinformation zu Copegus® (Stand Juli 2012) wird eine Dosierungsempfehlung von 1000 mg pro Tag für Personen < 75 kg angegeben. In den Fachinformationen von Rebetol® (Stand April 2014) oder Ribavirin-ratiopharm (Stand: Mai 2012) wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von 65 bis 80 kg empfohlen. Eine Dosierung von 1000 mg pro Tag als Berechnungsgrundlage - auch unter Berücksichtigung des Mikrozensus - wird als adäquat angesehen.

In der Fachinformation zu Copegus® (Stand Juli 2012) wird für Patienten mit einer HIV-HCV-Koinfektion und eines anderen Genotypen als Genotyp 1 unabhängig vom Gewicht für die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin eine Dosierungsempfehlung von 800 mg pro Tag angegeben.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet. Die unterschiedliche Behandlungsdauer der einzelnen Therapieregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

In den Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie von Olysio® werden bei der Beschreibung der Therapiedauer Abbruchregeln oder Hinweise für ein frühzeitiges Therapieansprechen formuliert, die eine Bestimmung des HCV-RNA Spiegels erfordern. Die dadurch zusätzlich entstehenden Kosten werden als notwendige GKV-Leistung abgebildet.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 23. Mai 2013 eingegangen am 27. Mai 2013 sowie mit Schreiben vom 26. Februar 2014 eingegangen am 27. Februar 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seinen Sitzungen am 9. Juli 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und am 22. Oktober 2013 geändert. Der pharmazeutische Unternehmer wurde entsprechend informiert. Am 8. April 2014 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und bestätigt. Die Beratungsgespräche fanden am 18. Juli 2013 und am 11. April 2014 statt.

Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Simeprevir ist der 1. Juni 2014.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. Mai 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. Mai 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Simeprevir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2014 statt.

Mit Schreiben vom 6. Oktober 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Oktober 2014 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. November 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2013 22. Oktober 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2014	Prüfung und Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. September 2014	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Oktober 2014 21. Oktober 2014 4. November 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	20. November 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken