

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 –
Ledipasvir/Sofosbuvir**

Vom 21. Mai 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	39
4. Verfahrensablauf	39

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 die fixe Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir ist der 1. Dezember 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 20. November 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2015 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 Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG

erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie dem vom IQWiG erstellten Addendum (A15-14) zum Auftrag A14-44 (Ledipasvir/Sofosbuvir) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 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 Ledipasvir/Sofosbuvir 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 Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®) gemäß Fachinformation:

Harvoni® wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ledipasvir/Sofosbuvir im Anwendungsgebiet „bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C“ 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. Für Patienten vor oder nach Lebertransplantation ist ebenfalls eine Überlegenheit der Triple-Therapie nicht belegt. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

- für Genotyp 3 (mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung) die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin
- für Genotyp 4 (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin

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

- Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Genotypen 1, 4): „Best-Supportive-Care“ (BSC)
Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 bzw. fixen Wirkstoffkombinationen ganz oder teilweise zugelassen:

Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2b, Peginterferon alfa 2a, Peginterferon alfa 2b, Ribavirin, Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Dasabuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

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.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Simeprevir vom 20. November 2014.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Daclatasvir vom 19. Februar 2015.

Für die Proteaseinhibitoren Boceprevir, Telaprevir und Simeprevir sowie für den Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und den NS5A-Inhibitor Daclatasvir 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. „therapienaive Patienten mit Zirrhose“ 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 therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten (Genotyp 3). Der geringe Zusatznutzen wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination bzw. der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie 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.

Der Beschluss zu Simeprevir zeigt u. a. einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten (Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven sowie therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4). Für HCV Patienten (Genotyp 1) liegen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR = Sustained Virologic Response) oder eine statistisch signifikante, relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen zeigen. Der geringe Zusatznutzen bei „therapienaiven sowie therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einem Relapse (Genotyp 4)“ wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der wesentlichen Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination begründet.

Der Beschluss zu Daclatasvir zeigt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) sowie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten (Genotyp 4). Der geringe Zusatznutzen bei HCV-Patienten ohne Zirrhose (Genotyp 1) wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie begründet. Bei therapienaiven HCV-Patienten (Genotyp 4) lag in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) für Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa plus Ribavirin gegenüber der dualen Therapie (Peginterferon alfa plus Ribavirin) vor. Für die Kombination „Daclatasvir plus Sofosbuvir (ggf. plus Ribavirin)“ in den

Patientengruppen therapienaive HCV Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1), therapieerfahrene HCV Patienten (Genotyp 1), therapienaive HCV Patienten mit kompensierter Zirrhose und therapieerfahrene HCV Patienten (Genotyp 3) sowie HCV-Patienten (Genotyp 4) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Kombination „Daclatasvir plus Peginterferon alfa plus Ribavirin“ in der Patientengruppe therapieerfahrene HCV-Patienten (Genotyp 4) ist ein Zusatznutzen ebenfalls nicht belegt.

- 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 für den Genotyp 1 zugelassene 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). 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) vorliegen, wird gemäß den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerFO die duale Therapie als relevant angesehen.

Für Patienten mit einer CHC Infektion der Genotypen 3 und 4 wurde die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir besitzen keine Zulassung zur Behandlung einer HCV Infektion mit diesen Genotypen.

Für Patienten vor oder nach Lebertransplantation (Genotypen 1, 4), bei denen keine dekompensierte Zirrhose vorliegt, ist eine antivirale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin grundsätzlich möglich.

Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist eine antivirale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kontraindiziert. Für diese Patienten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine medikamentöse spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care).

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, Simeprevir, Daclatasvir, Dasabuvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir] oder 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 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) betrachtet.

Harvoni[®] ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei erwachsenen Patienten indiziert. Für Harvoni[®] 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) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers historische Vergleiche (nicht adjustierte indirekte Vergleiche) unter Einbeziehung einzelner Studienarme der Studien ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, ELECTRON (Part. 6), GS-US-337-0121 (SIRIUS) (Genotyp 1) sowie der Studie ERADICATE (HIV-Koinfektion) herangezogen. Des Weiteren werden nicht vergleichende Daten der Studien SOLAR-1 (dekompensierte Zirrhose), der Studie ELECTRON-2 (Genotyp 3), der Studie GS-US-337-0113 (Genotyp 1) sowie der Studien ION-2, LONESTAR (Kohorte 2) und GS-US-337-0121 vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer darüber hinaus weitere Daten zu den Studien GS-US-337-0121 (SIRIUS) (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose) und GS-US-337-0123 (SOLAR-1) (dekompensierte Zirrhose) sowie Daten zu den Studien GS-US-337-0115 (ION-4) (HIV-Koinfektion), SYNERGY und GS-US-337-1119 (Genotyp 4) eingereicht.

Es erfolgt eine Betrachtung der historischen Vergleiche und der Studien im Einzelnen im Rahmen der Bewertung der jeweiligen Patientengruppe.

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1: Ledipasvir /Sofosbuvir

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation wurden für Harvoni® die Studien ION-1, ION-3 und LONESTAR (Kohorte 1) berücksichtigt.

Die in Japan durchgeführte Studie GS-US-337-0113 schließt der pharmazeutische Unternehmer auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht ein, obwohl die Einschlusskriterien erfüllt sind. Da die Ergebnisse der Studie das Ergebnis der Nutzenbewertung jedoch nicht infrage stellen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse des Studienpools des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen.

Es liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Telaprevir [TVR] bzw. Boceprevir [BOC]) + Peginterferon [PEG] + Ribavirin [RBV] vor. Der historische Vergleich besteht aus einzelnen Studienarmen aus den drei Studien zu Ledipasvir/ Sofosbuvir und sechs Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ION-1 (Studie 0102)

Bei der ION-1-Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1, einschließlich Patienten mit Zirrhose (LDV/SOF 12 Wochen: N=217 [n=180 Patienten ohne Zirrhose]; LDV/SOF 24 Wochen: N=217; LDV/SOF + RBV 12 Wochen: N=218; LDV/SOF + RBV 24 Wochen: N=218).

Bei der relevanten Teilpopulation handelt es sich um die therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (n=180).

ION-3 (Studie 0108)

Bei der ION-3-Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung einer 8-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin sowie einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei 647 therapienaiven, nicht zirrhotischen Patienten mit CHC vom Genotyp 1 (LDV/SOF 8 Wochen: N=215; LDV/SOF 12 Wochen: N=216; LDV/SOF + RBV 8 Wochen: N=216).

Bei der relevanten Teilpopulation handelt es sich um die therapienaiven Patienten (ohne Zirrhose) einer 8- bzw. 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (n=215 bzw. n=216).

LONESTAR (Kohorte 1)

Bei der Studie LONESTAR handelte es sich um eine randomisierte, offene Phase-II-Studie zur Beurteilung einer 8- bzw. 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei therapienaiven, nicht zirrhotischen Patienten (Kohorte 1) sowie einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten (mit oder ohne Zirrhose) (Kohorte 2) mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 (LDV/SOF 8 Wochen: N=20 [naiv]; LDV/SOF 12 Wochen: N=19 [naiv]; LDV/SOF + RBV 8 Wochen: N=21 [naiv]; LDV/SOF 12 Wochen: N=19 [erfahren]; LDV/SOF + RBV 12 Wochen: N=21 [erfahren]).

Bei der relevanten Teilpopulation handelt es sich um die therapienaiven Patienten (ohne Zirrhose) einer 8- bzw. 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (n=20 bzw. n=19).

Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie gehen die Studien ADVANCE (Studienarm T12PR; relevante Teilpopulation n=342), ILLUMINATE (Studienarme T12PR24 [randomly assigned] und T12PR48 [non-randomly assigned; relevante Teilpopulation n=144 plus n=106]), Marcellin 2011 (alle 4 Studienarme; relevante Teilpopulation n=39 plus n=41 plus n=40 plus n=37), OPTIMIZE (Studienarme TVR twice daily und TVR every 8 hours; relevante Teilpopulation n=315 plus n=321), Manns 2014 (Studienarm BOC + PR; relevante Teilpopulation n=66) und SPRINT-2 (Gruppe 2 BOC + PEG + RBV RGT [response-gesteuerte Therapie]; relevante Teilpopulation n=337) in den Vergleich ein.

Historischer Vergleich

Es liegt ein historischer Vergleich (nicht adjustierter indirekter Vergleich) von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor. Historische Vergleiche besitzen grundsätzlich eine erhöhte Ergebnisunsicherheit.

Ein beobachteter Effekt kann als dramatisch angesehen werden, wenn er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist. In dem vorliegenden historischen Vergleich ist der beobachtete Effekt für das Nichterreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant. Als geschätztes relatives Risiko ausgedrückt liegt der Wert im Bereich von 10 oder höher (bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger hinsichtlich des Nichterreichens eines dauerhaften virologischen Ansprechens [Non-Response]). Dieser Effekt für das dauerhafte virologische Ansprechen wird als dramatisch eingestuft.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche besitzen jedoch auch bei Beobachtung dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit, so dass daher nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Fixkombination von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. den Triple-Therapien mit Telaprevir [TVR] oder Boceprevir [BOC] in Kombination mit PEG + RBV. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir wurden die Patienten gemäß Zulassung über 8 oder 12 Wochen behandelt. In den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Patienten wesentlich länger behandelt: je nach Ansprechen auf die Behandlung 28 oder 48 Wochen mit BOC + PEG + RBV und 24 oder 48 Wochen mit TVR + PEG + RBV. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien etwa 30 Tage nachbeobachtet. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 40 Wochen.

Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Deshalb erfolgt eine deskriptive Darstellung der Häufigkeiten, jedoch werden keine relativen Effektmaße abgebildet. Für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen, da Abbrüche wegen eines

unerwünschten Ereignisses definitionsgemäß nur unter Therapie erfolgen können. Das relative Risiko wird deshalb abgebildet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien ION-1, ION-3 und LONESTAR (Kohorte 1) traten in der Gruppe „therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1“ keine Todesfälle auf. In den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie traten drei Todesfälle (0,2 %) auf.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs zur Mortalität von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht abschließend quantitativ bewertbar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann jedoch kein Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Der Anteil der Patienten, die nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 24- bis 48-wöchigen Behandlung (RGT-Schema) mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Das relative Risiko nicht auf die antivirale Therapie anzusprechen (Non-Response) lag nach 12-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei 0,1. Dieser Effekt wird insgesamt als dramatisch angesehen und ist gleichermaßen gegenüber beiden Therapieregimen (Triple-Therapie mit TVR oder BOC) zu sehen. Die Tendenz zu einem dramatischen Effekt zeigt sich bereits bei einer Behandlungsdauer von 8 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, ist aber bei diesem Vergleich nicht so deutlich ausgeprägt wie beim Vergleich von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die absolute Risikoreduktion von Ledipasvir/Sofosbuvir (12 Behandlungswochen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Erreichens eines SVR („Responder“) liegt bei 22,6 %.

Vor diesem Hintergrund und aufgrund der Patientenrelevanz des SVR wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Nebenwirkungen

In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir traten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie prozentual weniger unerwünschte Ereignisse und weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Für den Endpunkt „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Ledipasvir/Sofosbuvir vor.

Weitere Ergebnisse des historischen Vergleichs zu den Nebenwirkungen von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht abschließend quantitativ bewertbar.

Es wird berücksichtigt, dass mit Harvoni[®] die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Harvoni[®] erfolgt eine Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 über 8 bzw. 12 Wochen.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sowohl für die duale Therapie als auch die Boceprevir bzw. Telaprevir-haltige Triple-Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 8 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Lebensqualität

Es sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt von Ledipasvir/Sofosbuvir für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir 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 ergibt (dramatischer Effekt auf das relative Risiko ein Non-Responder zu sein sowie die Größenordnung der absoluten Risikoreduktion bei einem nicht adjustierten indirekten Vergleich). Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir traten keine Todesfälle auf.

Für diese Patientengruppe liegt ein historischer Vergleich (nicht adjustierter indirekter Vergleich) vor. Für den Endpunkt SVR hinsichtlich einer „Non-Response“ zeigt sich für Ledipasvir/Sofosbuvir versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein dramatischer Effekt.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche besitzen auch bei Beobachtung sogenannter dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit, so dass daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1: Ledipasvir /Sofosbuvir

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation wurden für Harvoni® die Studie ION-1 berücksichtigt.

Die in Japan durchgeführte Studie GS-US-337-0113 schließt der pharmazeutische Unternehmer auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht ein, obwohl die Einschlusskriterien erfüllt sind. Die Ergebnisse der Studie werden für die vorliegende Nutzenbewertung der Population b) unterstützend dargestellt.

Es liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der dualen Therapie mit Peginterferon (PEG) + Ribavirin (RBV) vor. Der historische Vergleich besteht aus einzelnen Studienarmen der Studie ION-1 und neun Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ION-1 (Studie 0102)

Bei der ION-1-Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1, einschließlich Patienten mit Zirrhose (LDV/SOF 12 Wochen: N=217 [n=34 Patienten mit Zirrhose]; LDV/SOF 24 Wochen: N=217 [n=33 Patienten mit Zirrhose]; LDV/SOF + RBV 12 Wochen: N=218; LDV/SOF + RBV 24 Wochen: N=218).

Bei der relevanten Teilpopulation handelt es sich um die therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (n=33).

GS-US-337-0113 (Japan)

Die Studie GS-US-337-0113 ist eine randomisierte, offene Studie der Phase IIIb, die in Japan durchgeführt wurde. In die Studie wurden sowohl therapienaive Patienten (Gruppen 1 und 2) als auch therapieerfahrene Patienten (Gruppen 3 und 4) eingeschlossen. Etwa 40 % der Patienten konnten eine Zirrhose haben. Die Patienten wurden jeweils für 12 Wochen mit LDV/SOF (Gruppen 1 und 3) oder mit LDV/SOF in Kombination mit RBV (Gruppen 2 und 4) behandelt. Relevant für die Fragestellung „therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose) mit CHC Genotyp 1“ ist die Gruppe 1, in der die Patienten über 12 Wochen mit LDV/SOF behandelt wurden. In dieser Gruppe hatten 13 von 83 Patienten eine Zirrhose.

Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien ADVANCE (Studienarm PR; relevante Teilpopulation n=21), Bronowicki 2014 (Studienarm PBO + pegINFα/RBV; relevante Teilpopulation n=9), COMMAND-1 (Studienarm Placebo + P/R; relevante Teilpopulation n=8), JUMP-C (Studienarm Placebo + Peg-INFα-2a/RBV; relevante Teilpopulation n=23), PROPEL (Studienarm Placebo + Peg-INFα-2a/RBV; relevante Teilpopulation n=19), QUEST-1 (Studienarm Placebo group; relevante Teilpopulation n=17), QUEST-2 (Studienarm Placebo group; relevante Teilpopulation n=15), SPRINT-1 (Part 1, Studienarm PR48; relevante Teilpopulation n=8) und SPRINT-2 (Studienarm Group 1; relevante Teilpopulation n=13) eingeschlossen.

Historischer Vergleich

Es liegt ein historischer Vergleich (nicht adjustierter indirekter Vergleich) von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie) vor. Diese historischen Vergleiche besitzen grundsätzlich eine erhöhte Ergebnisunsicherheit.

Ein beobachteter Effekt kann als dramatisch angesehen werden, wenn er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist. In dem vorliegenden historischen Vergleich ist der beobachtete Effekt für das Nichterreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant. Als geschätztes relatives Risiko ausgedrückt liegt der Wert im Bereich von 10 oder höher (bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger hinsichtlich des Nichterreichens eines dauerhaften virologischen Ansprechens [Non-Response]).

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche besitzen auch bei Beobachtung sogenannter dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit, so dass daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Fixkombination von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. der dualen mit PEG + RBV. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir wurden die Patienten gemäß Zulassung über 12 oder 24 Wochen behandelt. In den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Patienten über 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien etwa 30 Tage nachbeobachtet. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 24 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen.

Des Weiteren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Effektschätzer für die relevante Teilpopulation (therapienaive Patienten mit Zirrhose, Genotyp 1) dargestellt.

Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“. Deshalb erfolgt eine deskriptive Darstellung der Häufigkeiten, jedoch werden keine relativen Effektmaße abgebildet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie ION-1 traten in der Gruppe „therapienaive Patienten mit Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1“ keine Todesfälle auf. In den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie trat ein Todesfall (0,1 %) in der Gesamtpopulation der Studienarme („therapienaive Patienten mit/ohne Zirrhose“) auf. Eine separate Darstellung der relevanten Teilpopulation „therapienaive Patienten mit Zirrhose“ liegt nicht vor.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs zur Mortalität von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern sowie der fehlenden Darstellung der relevanten Teilpopulation „therapienaive Patienten mit Zirrhose“ nicht abschließend quantitativ bewertbar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann daher kein Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Der Anteil der Patienten, die nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 48-wöchigen Behandlung mit der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Das relative Risiko von Patienten unter der Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auf die Behandlung anzusprechen („Non-Response“) liegt bei 0,05. Dieser Effekt wird insgesamt als dramatisch angesehen. Die absolute Risikoreduktion von Ledipasvir/Sofosbuvir (24 Behandlungswochen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Erreichens eines SVR („Responder“) liegt bei 62,4 %.

Laut Fachinformation von Harvoni® (Stand: Nov. 2014) beträgt die Behandlungsdauer bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose grundsätzlich 24 Wochen. Eine 12-wöchige Behandlung kann bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

In der ION-1 Studie erreichten nach 12-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir 95,7 % der Patienten einen SVR (relatives Risiko für Non-Response 0,09). Die Zuteilung der Patienten erfolgte in der Studie durch Randomisierung. Es bestehen Zweifel, ob die in diese Studie eingeschlossenen Patienten die in der Fachinformation vorgesehene Bedingung für eine 12-wöchige Behandlung erfüllen, da in diese Studie zu einem hohen Prozentsatz Patienten eingeschlossen wurden, für die traditionell mit Therapieversagen assoziierte Prädiktoren zutrafen.

In der Studie GS-US-337-0113 (Japan) erreichten von den 13 Patienten mit kompensierter Leberzirrhose alle einen SVR. In dieser Studie waren vorwiegend Patienten mit einem eher niedrigem Risiko für eine klinische Krankheitsprogression eingeschlossen.

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR und des für diesen Endpunkt vorliegenden dramatischen Effektes hinsichtlich des relativen Risikos für eine Non-Response unter 24-wöchiger Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir sowie der absoluten Größenordnung der absoluten Risikoreduktion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Nebenwirkungen

Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Nebenwirkungen in der ION-1 Studie Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studienarme („therapienaive Patienten mit/ohne Zirrhose“) dargestellt. Eine Auswertung der relevanten Teilpopulation „therapienaive Patienten mit Zirrhose“ liegt nicht vor. Der Anteil der relevanten Teilpopulation (Patienten mit Zirrhose) liegt in den Studienarmen zwischen 3,6 % und 27,1 %.

In der Studie ION-1 zu Ledipasvir/Sofosbuvir (24 Wochen Behandlungsdauer) traten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (48 Wochen Behandlungsdauer) prozentual weniger unerwünschte Ereignisse, und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist der Ereignisanteil bei Ledipasvir/Sofosbuvir etwas höher als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In seiner

Stellungnahme führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass von den 18 aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei den „therapienaiven Patienten mit/ohne Zirrhose“ in der Studie ION-1 zu Ledipasvir/Sofosbuvir (24 Wochen Behandlungsdauer) vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei der relevanten Teilpopulation „therapienaive Patienten mit Zirrhose“ vorlagen. Entsprechende Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs zu den Nebenwirkungen von Ledipasvir/Sofosbuvir (ION-1 Studie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern sowie der fehlenden Darstellung der relevanten Teilpopulation „therapienaive Patienten mit Zirrhose“ nicht abschließend quantitativ bewertbar.

In der Studie GS-US-337-0113 (Japan) wurden die Patienten über 12 Wochen behandelt. Eine separate Auswertung für terapienaive Patienten mit Zirrhose liegt nicht vor. Von den 41 terapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit Zirrhose kam es bei 61 % zu einem unerwünschten Ereignis und bei 2,4 % zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Es traten keine Therapieabbrüche und keine Todesfälle auf.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen wird kein größerer Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

Es wird berücksichtigt, dass mit Harvoni[®] die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Harvoni[®] erfolgt eine Behandlung von terapienaiven Patienten mit Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 über 24 Wochen (ggf. auch 12 Wochen).

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von terapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 48 Wochen bzw. 72 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 24 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Lebensqualität

Es sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt von Ledipasvir/Sofosbuvir für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin) vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir 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 ergibt (dramatischer Effekt auf das relative Risiko ein Non-Responder zu sein sowie die Größenordnung der absoluten Risikoreduktion bei einem nicht adjustierten indirekten Vergleich). Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir traten keine Todesfälle auf.

Für diese Patientengruppe liegt ein historischer Vergleich (nicht adjustierter indirekter Vergleich) vor. Für den Endpunkt SVR hinsichtlich einer „Non-Response“ zeigt sich für Ledipasvir/Sofosbuvir versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin) ein dramatischer Effekt.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche besitzen jedoch auch bei Beobachtung sogenannter dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit, so dass daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

**c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose),
Genotyp 1:
Ledipasvir /Sofosbuvir**

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation wurden für Harvoni® die Studien ION-2, ELECTRON (Part. 6) und LONESTAR (Kohorte 2), GS-US-337-0113, GS-US-337-0121 (SIRIUS) berücksichtigt.

Die in Japan durchgeführte Studie GS-US-337-0113 schließt der pharmazeutische Unternehmer auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht ein, obwohl die Einschlusskriterien erfüllt sind. Die Ergebnisse der Studie werden für die vorliegende Nutzenbewertung der Population c) herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer schließt eine weitere potenziell relevante Studie ein (GS-US-337-0121). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer aktuelle Daten zu dieser Studie vor. Nach Prüfung der Daten wird die Studie zur Nutzenbewertung herangezogen.

Es liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit Proteaseinhibitor (PI) (Telaprevir [TVR] bzw. Boceprevir [BOC]) + Peginterferon [PEG] + Ribavirin [RBV] vor. Der historische Vergleich besteht aus einzelnen Studienarmen aus den fünf Studien zu Ledipasvir/ Sofosbuvir und vier Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ION-2 (Studie 0109)

ION-2 ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung einer 12- bzw. 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (LDV/SOF 12 Wochen: N=109; LDV/SOF 24 Wochen: N=109; LDV/SOF + RBV 12 Wochen: N=111; LDV/SOF + RBV 24 Wochen: N=111) bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose nach Versagen einer vorherigen interferonhaltigen Therapie, einschließlich Behandlungsregimen mit einem HCV-Proteaseinhibitor.

Bei der relevanten Teilpopulation handelt es sich um die therapieerfahrene Patienten mit einer 12- bzw. 24 wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir (n=109 bzw. n=109).

ELECTRON (Part.6)

Die Studie ELECTRON ist eine randomisierte, offene Studie der Phase IIa, in der verschiedene Behandlungsregime mit Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von chronischer Hepatitis C mit den Genotypen 1, 2 und 3 untersucht wurden. Im Part 6 der Studie wurde Sofosbuvir in Fixkombination mit Ledipasvir, mit und ohne Ribavirin, untersucht.

Relevant für die Fragestellung „therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1“ ist die Gruppe 16, in der therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 über 12 Wochen mit LDV/SOF behandelt wurden (n=10). Die Patienten sollten nicht auf eine vorangegangene Therapie mit PI + PEG + RBV angesprochen haben (null-response) und eine Zirrhose haben.

LONESTAR (Kohorte 2)

In die Studie LONESTAR wurden sowohl therapienaive Patienten (Kohorte 1; keine vorherige Therapie mit Interferon, Ribavirin oder einer anderen Therapie gegen eine chronische HCV-Infektion) als auch therapieerfahrene Patienten (Kohorte 2; virologisches Versagen bei einem PI + PEG + RBV Regime) eingeschlossen. Bei den therapieerfahrenen Patienten durfte etwa die Hälfte der Patienten eine Zirrhose aufweisen. Die therapieerfahrenen Patienten der Kohorte 2 wurden einer 12-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF oder mit LDV/SOF in Kombination mit RBV zugeteilt. Für die Fragestellung „therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1“ ist die Gruppe 4 (LDV/SOF 12 Wochen) der Kohorte 2 (therapieerfahrene Patienten) relevant (n=19). In dieser Gruppe hatten 11 von 19 Patienten (57,9 %) eine Zirrhose, 63 % der Patienten waren Non-Responder, 37 % waren Relapser.

GS-US-337-0113 (Japan)

Die Studie GS-US-337-0113 ist eine randomisierte, offene Studie der Phase IIIb, die in Japan durchgeführt wurde. In die Studie wurden sowohl therapienaive Patienten (Gruppen 1 und 2) als auch therapieerfahrene Patienten (Gruppen 3 und 4) eingeschlossen. Etwa 40 % der Patienten konnten eine Zirrhose haben. Die Patienten wurden jeweils für 12 Wochen mit LDV/SOF (Gruppen 1 und 3) oder mit LDV/SOF in Kombination mit RBV (Gruppen 2 und 4) behandelt. Relevant für die Fragestellung „therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1“ ist die Gruppe 3, in der die Patienten über 12 Wochen mit LDV/SOF behandelt wurden. In dieser Gruppe hatten 28 von 88 Patienten (31,8 %) eine Zirrhose, 33 % der Patienten waren Non-Responder und 50 % Relapser, die übrigen 17 % waren intolerant gegenüber Interferon.

GS-US-337-0121 (SIRIUS)

Die SIRIUS-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie. Insgesamt wurden 155 therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 und bereits bestehender Leberzirrhose in die SIRIUS-Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren sowohl mit einer dualen Therapie aus Peginterferon (PEG) und Ribavirin (RBV) als auch mit einer Triple-Therapie aus einem Proteaseinhibitor plus PEG plus RBV vorbehandelt. Die Patienten wurden den beiden Gruppen Ledipasvir/Sofosbuvir plus Placebo (24 Wochen Behandlungsdauer, Gruppe 1) bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin (12 Wochen Behandlungsdauer, Gruppe 2) zugeordnet. Nur die Gruppe 1 (N=78) mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen wird als relevant angesehen, weshalb Gruppe 2 in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt wird.

Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien ATTAIN (Studienarm TVR/PR; relevante Teilpopulation n=386), REALIZE (Studienarm T12PR48; relevante Teilpopulation n=149), RESPOND-2 (Gruppen 2 und 3; relevante Teilpopulationen n=132 (ohne Zirrhose) plus n= 22 (mit Zirrhose)) und Flamm 2013 (Studienarm BOC/PEG2a/R; relevante Teilpopulation n=22 (mit Zirrhose)) in den Vergleich eingeschlossen.

Historischer Vergleich

Es liegt ein historischer Vergleich (nicht adjustierter indirekter Vergleich) von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor. Diese historischen Vergleiche besitzen grundsätzlich eine erhöhte Ergebnisunsicherheit.

Ein beobachteter Effekt kann als dramatisch angesehen werden, wenn er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist. In dem vorliegenden historischen Vergleich ist der beobachtete Effekt für das Nichterreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant. Als geschätztes relatives Risiko ausgedrückt liegt der Wert im Bereich von 10 oder höher (bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger hinsichtlich des Nichterreichens eines dauerhaften virologischen Ansprechens [Non-Response]). Dieser Effekt für das dauerhafte virologische Ansprechen wird als dramatisch eingestuft.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche besitzen auch bei Beobachtung sogenannter dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit, so dass daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Fixkombination von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. der Triple-Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir in Kombination mit PEG + RBV. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir wurden die Patienten gemäß Zulassung über 12 oder 24 Wochen behandelt. In den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Patienten über 48 Wochen oder 24 Wochen (Relaps-Patienten mit frühem Therapieansprechen) behandelt. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien etwa 30 Tage nachbeobachtet. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 0 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen.

Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich unerwünschter Ereignisse und Mortalität. Dies gilt insbesondere für den Vergleich der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir von 12 Wochen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Deshalb erfolgt eine deskriptive Darstellung der Häufigkeiten, jedoch werden keine relativen Effektmaße für die „Behandlungsdauer von 12 Wochen“ abgebildet.

Für den Vergleich der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir von 24 Wochen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Unterschied in der Beobachtungsdauer entsprechend geringer. Hier werden die Effektgrößen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis dargestellt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien ION-2, ELECTRON (Part. 6), LONESTAR (Kohorte 2), GS-US-337-0113 und GS-US-337-0121 traten in der Gruppe „therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1“ keine Todesfälle auf. In den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie traten vier Todesfälle (0,6 %) auf.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs zur Mortalität von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen

Beobachtungsdauern nicht abschließend quantitativ bewertbar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann jedoch kein Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Der Anteil der Patienten, die nach einer 24-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 24 bis 48-wöchigen Behandlung (RGT-Schema) mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Das relative Risiko von mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelten Patienten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auf die Therapie anzusprechen („Non-Response“) liegt bei 0,04. Dieser Effekt wird insgesamt als dramatisch angesehen und ist gleichermaßen gegenüber beiden Therapieregimen (Triple-Therapie mit TVR oder BOC) zu sehen. Auch bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt sich bereits ein dramatischer Effekt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anteil der Patienten mit einem SVR ist aber bei dieser Behandlungsdauer mit 95,1 % nicht so hoch wie bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Die absolute Risikoreduktion von Ledipasvir/Sofosbuvir (24 Behandlungswochen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Erreichens eines SVR („Responder“) liegt bei 42,3 %.

Ein ähnlicher Effekt beim SVR ist auch bei den Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Zirrhose nach 24 Wochen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir zu sehen. Nach 12 Wochen Behandlung ist wie in der Gesamtpopulation bei Patienten ohne Zirrhose ebenfalls ein dramatischer Effekt sichtbar, wobei der Anteil der Patienten mit einem SVR nicht so hoch ist. In der Subgruppe der Patienten mit Zirrhose hingegen zeigt sich nach 12 Wochen Behandlung kein dramatischer Effekt.

In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir wurden zum einen Patienten untersucht, die auf eine vorausgegangene antivirale Behandlung mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen haben. Zum anderen wurden in relevanter Anzahl auch Patienten eingeschlossen, bei denen ein Therapieversagen mit einem Proteaseinhibitor-Regime (Boceprevir oder Telaprevir) vorlag. Die Feststellungen zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir für die Gruppe „therapieerfahrene Patienten, Genotyp 1“ umfasst sowohl die Patienten, mit vorherigem Versagen einer dualen Therapie (Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) als auch einer Telaprevir- oder Boceprevir-haltigen Triple-Therapie.

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR und dem für den Endpunkt vorliegenden dramatischen Effekt hinsichtlich des Nichtansprechens auf die Behandlung sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR unter der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und der Größenordnung der absoluten Risikoreduktion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich des Erreichens des SVR wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

Nebenwirkungen

In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir traten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie prozentual weniger unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf.

Um den Unterschied der Beobachtungsdauer zu minimieren, liegt für den Vergleich der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen der Fokus auf der Behandlungsdauer von 24 Wochen für Ledipasvir/Sofosbuvir.

Die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse steigt unter Behandlung mit Ledipasvir/ Sofosbuvir mit der Behandlungsdauer. Bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen ist der Unterschied zwischen Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aber statistisch nicht signifikant. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis (24 Wochen Behandlungsdauer) liegt zu einem Niveau von 5 % eine statistische Signifikanz zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir vor. Für diesen Endpunkt besteht eine Unsicherheit darin, dass bei den Studien zur Vergleichstherapie zum Teil die Operationalisierung dieses Endpunkts unklar ist (Abbruch eines, zweier oder aller Wirkstoffe).

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier keine separate Auswertung nach Zirrhosestatus für die Endpunkte „unerwünschtes Ereignis“, „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ und „Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ dargestellt.

Es wird berücksichtigt, dass mit Harvoni[®] die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Harvoni[®] erfolgt eine Behandlung von therapieerfahrenen Patienten mit/ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 über 24 Wochen (ggf. auch 12 Wochen).

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapieerfahrenen Patienten mit/ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 für die Triple-Therapie (Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir] in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) ein Behandlungszyklus von 48 Wochen bzw. 24 Wochen vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 24 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Lebensqualität

Es sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt von Ledipasvir/Sofosbuvir für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir 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 ergibt (dramatischer Effekt auf das relative Risiko ein Non-Responder zu sein sowie die Größenordnung der absoluten Risikoreduktion bei einem nicht adjustierten indirekten Vergleich). Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir traten keine Todesfälle auf.

Für diese Patientengruppe liegt ein historischer Vergleich (nicht adjustierter indirekter Vergleich) vor. Für den Endpunkt SVR hinsichtlich einer „Non-Response“ zeigt sich für Ledipasvir/Sofosbuvir versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein dramatischer Effekt.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche besitzen auch bei Beobachtung sogenannter dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit, so dass daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

d) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 3: Ledipasvir /Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin

Für die aufgeführte Patientengruppe ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Es liegen für diese Patienten keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können.

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 4: Ledipasvir /Sofosbuvir

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Diese Patientenpopulation wurde in den Studien SYNERGY und GS-US-337-1119 untersucht.

SYNERGY

Die Studie SYNERGY ist eine offene, nicht randomisierte Studie, in der Ledipasvir/Sofosbuvir über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen zur Behandlung einer chronischen Infektion mit HCV vom Genotyp 4 bei 21 therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten untersucht wurde. Sieben der 21 Patienten hatten eine Zirrhose.

GS-US-337-1119

Die Studie GS-US-337-1119 ist eine offene, nicht randomisierte Phase-II-Studie, in der Ledipasvir/Sofosbuvir über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen zur Behandlung einer chronischen Infektion mit HCV vom Genotyp 4 bei therapienaiven (N=22) und therapieerfahrenen (N=22) Patienten untersucht wurde. Zehn der 44 Patienten hatten eine Zirrhose.

Bei den Studien SYNERGY und GS-US-337-1119 handelt es sich um offene, nicht randomisierte Studien, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die Studien SYNERGY und GS-US-337-1119 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 Behandlungsregime 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 Ledipasvir/Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien SYNERGY und GS-US-337-1119 traten bei HCV-Patienten (Genotyp 4) keine Todesfälle auf.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In der Studie SYNERGY erhielten 21 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir. Von diesen Patienten erreichten 95 % (20/21) ein SVR 12.

In der Studie GS-US-337-1119 erhielten 44 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir. Von diesen Patienten erreichten 93,2 % (41/44) ein SVR 12; von den 10 Patienten mit Zirrhose erreichten 100 % (10/10) ein SVR 12 und von den 34 Patienten ohne Zirrhose erreichten 91,2 % (31/34) ein SVR 12.

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Rate wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit Ledipasvir/Sofosbuvir über 12 oder 24 Wochen.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 24 bis 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 oder 24 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 (Genotyp 4) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner Studienarme für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Ledipasvir/Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits als ein Anhaltspunkt eingestuft.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe 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 Ledipasvir/Sofosbuvir 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 24 bis 48 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 Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme zu Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen Interferon-haltigen 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 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 Behandlungsregime 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 Ledipasvir/Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit den vorliegenden Studien der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR

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

nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Ledipasvir/Sofosbuvir 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.

Durch Ledipasvir/Sofosbuvir besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie 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 Ledipasvir/Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 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 Verfügbarkeit einer Interferon-freien Behandlung eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Ledipasvir/Sofosbuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

**f) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV Koinfektion,
Genotyp 1:
Ledipasvir /Sofosbuvir**

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Diese Patientenpopulation wurde in den Studien ERADICATE und ION-4 untersucht.

ERADICATE

Die Studie ERADICATE ist eine offene, einarmige, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden 50 therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 (2 Patienten mit unbekanntem Genotyp) und HIV-Koinfektion. Es wurden ausschließlich Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden über 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt.

ION-4

Die Studie ION-4 ist eine offene, einarmige, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden 335 Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und HIV-Koinfektion. Da nur 8 der Patienten (2,4 %) mit Genotyp 4 eingeschlossen wurden, ist die ION-4-Studie nur für Aussagen bei Patienten mit Genotyp 1 geeignet. Es wurden sowohl therapienaive (ca. 45 %) als auch therapieerfahrene (ca. 55 %) Patienten sowie Patienten mit (20 %) und ohne (80 %) Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden über 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt.

Historischer Vergleich

Die Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer für Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion nicht vollständig vorgelegt. Allerdings zeigten sowohl die vom pharmazeutischen Unternehmer in seinem Dossier beschriebenen als auch die in der Dossierbewertung A14-44 zusätzlich genannten Studien bei diesen Patienten durchweg deutlich geringere SVR-Raten als die Studien, die bei Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion im historischen Vergleich berücksichtigt wurden. Dies gilt für therapienaive wie therapieerfahrene Patienten sowie für Patienten mit und ohne Zirrhose gleichermaßen. Für Patienten mit HIV-Koinfektion kann daher für die vorliegende Bewertung angenommen werden, dass ein dauerhaftes virologisches Ansprechen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie höchstens so häufig erreicht wird wie bei Patienten ohne HIV-Koinfektion. Es ist nicht zu erwarten, dass Studien bei Patienten mit HIV-Koinfektion, die vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in seinen historischen Vergleich eingeschlossen wurden, dies grundlegend infrage stellen.

Insgesamt ergibt sich, dass für den Endpunkt SVR die Ergebnisse des historischen Vergleichs für Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion für Patienten mit Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion herangezogen werden können.

Historische Vergleiche (nicht adjustierter indirekter Vergleich) besitzen auch bei Beobachtung sogenannter dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit, so dass daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie ERADICATE traten keine Todesfälle auf, in der Studie ION-4 kam es zu einem Todesfall (1/335; 0,3 %). Die Ergebnisse zur Mortalität in den Studien ERADICATE und ION-4 liegen damit im Bereich der bei Patienten ohne HIV-Koinfektion unter Ledipasvir/Sofosbuvir beobachteten Ergebnisse.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann daher kein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Die in der ERADICATE und der ION-4-Studie bei Patienten mit HIV-Koinfektion beobachteten SVR 12-Raten (98,0 % bzw. 95,8 %) liegen für Patienten mit einer HIV-Koinfektion (Genotyp 1) im Bereich der Raten, die bei Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion unter Ledipasvir/Sofosbuvir beobachtet wurden. Damit ist der Anteil der Patienten, die nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, deutlich höher als nach einer 48-wöchigen Behandlung mit der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin.

Zu berücksichtigen ist, dass für die Gruppe der therapienaiven Patienten (mit Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion in der ION-4 Studie nur wenige Daten vorliegen. Die SVR-Rate liegt bei 85,0 % (17/20). Für therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion liegt die SVR-Rate bei 97,9 % (46/47). Zudem liegen insgesamt keine Daten für die Behandlungsdauer über 24 Wochen vor. Für Patienten mit Zirrhose wird regelhaft eine 24-wöchige Behandlung empfohlen. Eine Verkürzung auf 12 Wochen ist unter Berücksichtigung eines geringen Risikos einer Krankheitsprogression und der Verfügbarkeit nachfolgender Optionen einer Wiederbehandlung möglich.

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR und unter Berücksichtigung der Größenordnungen der SVR-Raten für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose unter der 12-wöchigen Behandlung wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt

Nebenwirkungen

In der Studie ERADICATE kam es in 100 % (50/50) zu einem unerwünschten Ereignis und in 2 % (1/50) zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; in der Studie ION-4 kam es in 76,7 % (257/335) zu einem unerwünschten Ereignis und in 2,5 % (8/335) zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Zu einem Abbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses kam es weder in der Studie ERADICATE noch in der Studie ION-4.

Es wird kein Anzeichen für einen größeren Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

Daten für eine Behandlung über 24 Wochen bei Patienten mit HIV-Koinfektion sowie eine differenzierte Darstellung hinsichtlich des Status Zirrhose „ja/nein“ der Endpunkte im Bereich Nebenwirkungen liegen nicht vor.

Es wird berücksichtigt, dass mit Harvoni® die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Harvoni® erfolgt eine Behandlung von therapienaiven Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 über 12 oder 24 Wochen.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 für die duale Therapie ein Behandlungszyklus von 48 Wochen eines Peginterferon- und Ribavirin-haltigen Behandlungsregimes vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 24 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Lebensqualität

Es sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt von Ledipasvir/Sofosbuvir für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin) vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

Es liegt für eine 12-wöchige Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir eine statistisch signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion vor, die einem dramatischen Effekt entspricht. Insgesamt liegen jedoch keine Daten für die Behandlungsdauer über 24 Wochen vor, die regelhaft für Patienten mit Zirrhose und einem erhöhten Risiko für eine klinische Krankheitsprogression empfohlen wird. Unter Berücksichtigung der Größenordnungen der SVR-Raten für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose unter der 12-wöchigen Behandlung wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir traten keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt SVR werden die Ergebnisse des historischen Vergleichs für Patienten ohne HIV-Koinfektion (Genotyp 1) für Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)

herangezogen. Für den Endpunkt SVR wird ein dramatischer Effekt für Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1) gesehen.

Historische Vergleiche (nicht adjustierter indirekter Vergleich) besitzen auch bei Beobachtung sogenannter dramatischer Effekte eine grundsätzliche methodische Ergebnisunsicherheit, so dass daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

g) Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Genotyp 1: Ledipasvir /Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation wurde für Harvoni[®] die Studie SOLAR-1 berücksichtigt.

SOLAR-1

SOLAR-1 ist eine offene Studie zur Beurteilung einer 12-wöchigen und 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/ Sofosbuvir + Ribavirin bei Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder 4, die an einer fortgeschrittenen Lebererkrankung leiden und/oder sich einer Lebertransplantation unterzogen haben. Verschiedene Patientenpopulationen wurden untersucht (Patienten mit dekompensierter Zirrhose [CPT³ B und C] vor der Transplantation; nach der Transplantation, ohne Zirrhose; nach der Transplantation, CPT A; nach der Transplantation, CPT B; nach der Transplantation, CPT C; nach der Transplantation, fibrosierende cholestatische Hepatitis).

Bei der die Zusatznutzenbewertung relevanten Teilpopulation handelt es sich um die Patienten mit dekompensierter Zirrhose (CTP Klasse B oder C) vor oder nach einer Lebertransplantation mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (vor Lebertransplantation, CPT B N=29 (Gruppe 1); vor Lebertransplantation, CPT C N=26 (Gruppe 2); nach Lebertransplantation, CPT B N=26 (Gruppe 5); nach Lebertransplantation, CPT C N=4 (Gruppe 6)).

In den relevanten Armen wurde nur ein einziger Patient mit Genotyp 4 eingeschlossen (Gruppe 5). Die Studie SOLAR-1 ist daher für Aussagen bei Patienten mit Genotyp 4 nicht geeignet.

Bei der Studie SOLAR-1 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie, bei der die Betrachtung einzelner Studienarme vorgenommen wird. Dieses Vorgehen besitzt im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die Studie SOLAR-1 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 Behandlungsregime 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.

Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care bestimmt; d. h. eine spezifische antivirale Behandlung findet nicht statt. Eine Bewertung der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen Ledipasvir/Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der SOLAR-1 Studie wird deshalb vorgenommen.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der beschriebenen hohen Verzerrung aufgrund der Betrachtung nur einzelner Studienarme für den Nachweis eines Ansprechens bezüglich des

³ Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation

SVR und der Betrachtung der Nebenwirkungen des Ledipasvir/Sofosbuvir-Regimes im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als ein Anhaltspunkt eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der relevanten Teilpopulation der Studie SOLAR-1 trugen insgesamt 5 Todesfälle auf (5/85).

Die Bewertung der Häufigkeiten der Todesfälle ist aufgrund fehlender Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care nicht möglich.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In den Gruppen der relevanten Teilpopulation der SOLAR-1 Studie liegen die SVR 12-Raten zwischen 75,0 % und 88,9 %. Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care bestimmt. Da hier keine antivirale Behandlung stattfindet ist unter Best-Supportive-Care von einer SVR-Rate bei annähernd 0 % auszugehen.

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten unter Ledipasvir/Sofosbuvir und der Patientenrelevanz des SVR wird der Zusatznutzen bezogen auf die SVR-Rate als beträchtlich angesehen.

Nebenwirkungen

In der Studie SOLAR-1 kam es in der relevanten Teilpopulation nahezu in 100 % zu einem unerwünschten Ereignis und in ca. 40 % zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Zu einem Abbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses kam in ca. 8 % der Fälle. Eine Zuordnung der unerwünschten Ereignisse hinsichtlich der Kausalität zur Grunderkrankung einerseits bzw. zur medikamentösen Therapie andererseits liegt nicht vor. Eine vergleichende Bewertung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen, insbesondere des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ist daher nicht möglich.

Lebensqualität

Es sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

Gesamtbetrachtung

Für die aufgeführte Patientengruppe liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt von Ledipasvir/Sofosbuvir (in Kombination mit Ribavirin) für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin) vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

In den Gruppen der relevanten Teilpopulation der SOLAR-1 Studie liegen die SVR 12-Raten zwischen 75,0 % und 88,9 %. Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care bestimmt. Unter Best-Supportive-Care wird von einer nahezu 0 %igen SVR-Rate ausgegangen, da keine antivirale Behandlung stattfindet. Das Erreichen dieser SVR Raten wird als maßgeblich angesehen.

Dem gegenüber zu stellen sind die Ergebnisse zur Mortalität und zu den Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einer Häufigkeit von ca. 40 %. Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose befinden sich in einem kritischen Krankheitszustand, bei der auch unter der Behandlung mit Best-Supportive-Care das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu erwarten ist. Aufgrund fehlender Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ist eine abschließende quantitative und vergleichende Bewertung der Häufigkeiten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nicht möglich.

In der Gesamtschau der SVR-Raten und der Ergebnisse zur Mortalität und zu den Nebenwirkungen wird deshalb ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund der Betrachtung einzelner Studienarme für den Nachweis eines Ansprechens bezüglich des SVR und der Betrachtung der Nebenwirkungen des Ledipasvir/Sofosbuvir-Regimes im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als ein Anhaltspunkt eingestuft.

**Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation (ohne dekompensierte Zirrhose):
Genotypen 1, 4**

[Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin]

In der Studie SOLAR-1 wurden Patienten mit oder ohne kompensierte Zirrhose untersucht, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben. Dabei handelt es sich sowohl um therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten.

In der Studie SOLAR-1 wurden fast ausschließlich HCV Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen. Die klinischen Daten für Patienten nach einer Lebertransplantation mit Genotyp 4 sind unzureichend.

Von den 56 Patienten mit einer Lebertransplantation (ohne Zirrhose; Fibrosegrad F0 – F3), die über 24 Wochen behandelt wurden, erreichten 55 (98 %) ein SVR 12. Von den 25 Patienten mit einer Lebertransplantation (mit kompensierter Zirrhose; CPT³ A), die über 24 Wochen behandelt wurden, erreichten 24 (96 %) ein SVR 12. Diese SVR-Raten sind vergleichbar mit denen der Patientengruppen a), b), c) im vorliegenden Beschluss.

Zur Operationalisierung von Patienten vor einer Lebertransplantation (ohne dekompensierte Zirrhose) liegen keine Angaben vor. Eine generalisierbare Abgrenzung dieser Patientengruppe, insbesondere aufgrund der nicht vorliegenden Einschränkung, dass diese Patienten bereits auf einer Warteliste zur Lebertransplantation stehen müssen, ist nicht gegeben.

Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation (Genotyp 1, ohne dekompensierte Zirrhose) werden hinsichtlich der Feststellungen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit als Bestandteil der Patientengruppen a), b) und c) gesehen.

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 59.356.023 Versicherten (Erwachsenen)⁴ 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 296.780 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^{5,6}. In der Literatur findet man des Weiteren Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland⁷. Eine Analyse von Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69 %^{8,9} 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, 3 und 4 wurde die Arbeit von Hüppe et al.¹⁰ berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; GT 3 - 28,0 %; GT 4 - 3,2 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %, Patienten mit Zirrhose 3,6 %).

Im Beschluss zu Ledipasvir-Sofosbuvir erfolgt eine Betrachtung des Zusatznutzens für Genotyp 1 getrennt nach dem Status „therapieerfahren“ und „therapienaiv“. Hinsichtlich der Verteilung therapieerfahrener und therapienaiver Patienten 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

⁴ 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]. (Berechnungsgrundlage: Jahr 2014)

⁵ ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2009. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008.

⁶ SCHREIER, E. et al.; 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

⁷ 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.

⁸ TOME CZKOWSKI, 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.

⁹ TOME CZKOWSKI, 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.

¹⁰ 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.

(Beschlussfassung 17.07.2014), Simeprevir (Beschlussfassung 20.11.2014) und Daclatasvir (Beschlussfassung 19.02.2015) getroffen.

Der pharmazeutischen Unternehmer nimmt im Dossier einen Anteil von therapie-naiven zu vorbehandelten Patienten von 70 % zu 30 % über alle Genotypen an.

Für den Genotyp 1 ist dieses Vorgehen nicht nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Dossier auf die Arbeit von Maasoumy et al.¹¹ hin, in der der Anteil vorbehandelter Patienten mit einer Genotyp 1 Infektion bei 60 % lag. Eine Änderung der in den Beschlüssen zu Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir bei HCV-Patienten, Genotyp 1 getroffenen Annahmen wird nicht als notwendig angesehen.

Das vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Verhältnis von 30 % therapieerfahrenen und 70 % therapie-naiven Patienten wird für den Genotyp 3 übernommen. Für dieses Verhältnis wird jedoch eine große Unsicherheit aufgrund der Heterogenität der Angaben in den zugrunde gelegten Publikationen gesehen.

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit dekompensierter Zirrhose, wird davon ausgegangen, dass jährlich 3,9 %¹² der Patienten mit einer Zirrhose eine dekompensierte Zirrhose entwickeln.

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 Harvoni® (Wirkstoff: Ledipasvir/Sofosbuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. April 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf

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

In einem Rote-Hand-Brief zu Harvoni® vom 12. Mai 2015 informiert der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) über ein Risiko für schwerwiegende Bradykardien oder Herzblock bei gleichzeitiger Einnahme von Harvoni® und dem Antiarrhythmikum Amiodaron. Die bradykarden Rhythmusstörungen wurden innerhalb von Stunden bis zu 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Harvoni® beobachtet. Im Rote-

¹¹ Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. PLoS One. 2013;8(2):e55285. PubMed PMID: 23383319. Pubmed Central PMCID: 3562338.

¹² Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997 Feb;112(2):463-72. PubMed PMID: 9024300.

Hand-Brief wird empfohlen Amiodaron nur dann gleichzeitig mit Harvoni[®] anzuwenden, wenn andere Antiarrhythmika nicht gegeben werden können. In diesem Fall sollen die Patienten insbesondere in den ersten Wochen nach Therapiebeginn engmaschig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron, ist eine angemessene Überwachung auch bei denjenigen Patienten notwendig, die Amiodaron innerhalb der vorangegangenen Monate abgesetzt haben und bei denen nun eine Behandlung mit Harvoni[®] begonnen werden soll. Darüber hinaus sollen Patienten, die Harvoni[®] in Kombination mit Amiodaron erhalten, über die Symptome bradykarder Rhythmusstörungen informiert und angewiesen werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

Für HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion (Genotypen 3 und 4) sowie für HCV-Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Genotyp 4) und HCV-Patienten nach einer Lebertransplantation (Genotyp 4) liegen keine bzw. nur Daten für eine sehr begrenzte Patientenzahl vor.

Bei „Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation (ohne dekompensierte Zirrhose, Genotypen 1 und 4)“ soll Harvoni[®] über 24 Wochen in Kombination mit Ribavirin gegeben werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2015).

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

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt. Für Ribavirin wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag gewählt. In der Fachinformation zu Copegus[®] (Stand: April 2014) 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: April 2014) 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.

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 Behandlungsregime kann unterschiedliche Häufigkeiten dieser Leistungen bedingen.

In den Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Für die Gruppe „Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Genotypen 1, 4)“ wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care festgelegt. Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Diese therapeutischen Maßnahmen sind auch begleitend zur antiviralen Therapie mit Harvoni® zu erwarten und unterscheiden sich voraussichtlich nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

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 3. Juli 2014 eingegangen am 4. Juli 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. August 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 5. September 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Oktober 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 20. November 2014 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO für die fixen Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir ist der 1. Dezember 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. November 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 Ledipasvir/Sofosbuvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Februar 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2015 statt.

Mit Schreiben vom 8. April 2015 und vom 23. April 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. April 2015 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 12. Mai 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	31. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. April 2015 21. April 2015 5. Mai 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Mai 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken