

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 - Dasabuvir**

Vom 16. Juli 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	34
4. Verfahrensablauf	34

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Dasabuvir ist der 2. Februar 2015. 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. Januar 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Mai 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 Dasabuvir 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 (A15-21) zum Auftrag A15-03 (Dasabuvir) 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 Dasabuvir 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 Dasabuvir (Exviera®) gemäß Fachinformation:

Exviera wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen 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 Dasabuvir im Anwendungsgebiet „in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen“ lautet wie folgt:

- für Genotyp 1 (1a/1b)
Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten 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 lebertransplantierte Patienten ist ebenfalls eine Überlegenheit der Triple-Therapie nicht belegt. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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, Ledipasvir/Sofosbuvir, 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.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Mai 2015.

Für die Proteaseinhibitoren Boceprevir, Telaprevir und Simeprevir sowie für den Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und den NS5A-Inhibitor Daclatasvir sowie für Ledipasvir/Sofosbuvir wurden Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V durchgeführt.

Die Beschlüsse zu den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir aus März 2012 stellen im Ergebnis einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird insbesondere damit begründet, dass für einzelne Patientengruppen wie z. B. „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.

Der Beschluss zu Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen (ohne / mit kompensierter Zirrhose) HCV-Patienten mit einer Genotyp 1 Infektion sowie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit einer Genotyp 4 Infektion. Für HCV-Patienten

(Genotyp 1) liegen historische Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, die eine statistisch signifikante Verbesserung sowie einen dramatischen Effekt (hinsichtlich der Non-Response) bezüglich des dauerhaften virologischen Ansprechens zeigen. Der geringe Zusatznutzen bei HCV-Patienten (Genotyp 4) wurde insbesondere mit einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie begründet. Für HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. Für den Endpunkt SVR wird ein dramatischer Effekt (hinsichtlich der Non-Response) für Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1) unter Hinzuziehung des historischen Vergleichs für Patienten ohne HIV-Koinfektion (Genotyp 1) gesehen. Dieses Vorgehen ist angemessen, da Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-koinfizierten Patienten durchweg deutlich geringere SVR-Raten zeigten als die Studien, die bei Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion im historischen Vergleich berücksichtigt wurden. Des Weiteren liegen für HIV-koinfizierte Patienten nur Daten für eine 12-wöchige Behandlung (nicht für eine 24-wöchige Behandlung) vor.

- 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 nach Lebertransplantation (Genotyp 1), bei denen keine dekompensierte Zirrhose vorliegt, ist eine antivirale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin grundsätzlich möglich.

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, Ledipasvir/Sofosbuvir, 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 (GT) vor. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen/-konstellationen z. B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) betrachtet.

Dasabuvir ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei erwachsenen Patienten indiziert. Für Dasabuvir liegen mehrere Studien vor, in denen die Subtypen 1a und 1b des Genotyp 1 sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden.

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

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [MALACHITE-I, MALACHITE-II] sowie nicht vergleichende Daten der Studien PEARL-II, PEARL-III (GT1b ohne Zirrhose), PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II (GT1a ohne Zirrhose) TURQUOISE-II (GT1a/1b mit kompensierter Zirrhose), CORAL-I/Kohorte 1 (GT1 nach Lebertransplantation), TURQUOISE-I (GT1 HIV-Koinfektion) und M14-103 (GT1 ohne Zirrhose mit Opioid-Ersatztherapie) herangezogen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich (GT1b therapieerfahren ohne Zirrhose) sowie nicht adjustierte indirekte (historische) Vergleiche (GT1b und GT1a therapienaiv, GT1b und GT1a therapieerfahren [mit kompensierter Zirrhose]) unter Einbeziehung der genannten Studien eingereicht.

Es erfolgt eine Betrachtung des adjustierten indirekten Vergleichs und der Studien im Einzelnen im Rahmen der Bewertung der jeweiligen Patientengruppe.

Die im Stellungnahmeverfahren eingereichten nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleiche werden nicht berücksichtigt. Gemäß § 5 Absatz 1 der VerfO ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 9 nachzuweisen. Der G-BA hat keine Amtsermittlungspflicht. Der G-BA hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 11 Absatz 1 Satz 2). Gemäß § 5 Absatz 5 Satz 2 sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen [...]. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf Grundlage

der best verfügbaren Evidenz [...] (Satz 4). Die für die Durchführung der historischen Vergleiche erforderlichen Daten standen dem pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zur Verfügung. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich im Dossier darauf beschränkt, die Ergebnisse der Studien zu dem Wirkstoff Dasabuvir darzustellen, ohne einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmen, darüber hinaus liegt für die im Stellungnahmeverfahren nachträglich vorgelegten nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleiche nicht die erforderliche vollständige Datenlage zu positiven und negativen Effekten (Nebenwirkungen) vor. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen zieht der G-BA die im Stellungnahmeverfahren nachträglich vorgelegten indirekten Vergleiche nicht zur Bewertung heran.

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

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation wurde für Dasabuvir eine randomisierte kontrollierte Studie (MALACHITE-I) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

MALACHITE-I

Bei der Studie MALACHITE-I handelt es sich um eine unverblindete randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 5 Behandlungsarmen (A bis E), wobei in den Behandlungsarmen A und B therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose untersucht wurden, in den Armen D und E therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1b. Im Interventionsarm C wurden ebenfalls Patienten mit Genotyp 1b untersucht, wobei die dort verabreichte Wirkstoffkombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) + Dasabuvir (DSV) + Ribavirin (RBV) für diese Patienten nicht der Zulassung entsprach. Für die Nutzenbewertung relevant war der Vergleich der Behandlungsarme A und B bzw. D und E.

In den relevanten Behandlungsarmen A und B (therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose) wurden insgesamt 103 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 69, Vergleichsarm B: N = 34).

In den relevanten Behandlungsarmen D und E (therapienaive CHC-Patienten mit Genotyp 1b ohne Zirrhose) wurden insgesamt 124 Patienten randomisiert (Interventionsarm D: N = 83, Vergleichsarm E: N = 41).

In Interventionsarm A wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In Interventionsarm D wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.

In den Vergleichsarmen B und E erhielten die Patienten jeweils die Triple-Therapie aus Telaprevir (TVR) + Peginterferon alfa (PEG) + Ribavirin (RBV). Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die

Behandlung wurde die Behandlung für weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV weitergeführt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Die eingesetzten Therapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe entsprachen jeweils für CHC-Patienten mit Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose der Zulassung.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der Studie für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm bzw. OBV/PTV/R + DSV Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen.

Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Häufigkeiten für die Endpunkte Mortalität und unerwünschte Ereignisse, 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.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Überlebenszeitanalysen zu den Endpunkten Gesamtrate UE und Gesamtrate SUE ein. Die Gesamtrate der UE wurde nicht berücksichtigt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Durch die Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE wird eine geringere Unsicherheit durch eine unterschiedliche Behandlungsdauer gesehen. Der Signifikanzwert (p-Wert) wurde abgebildet.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) wird wie das der Studie insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern

waren. Das Verzerrungspotential der Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt Gesamtrate SUE wird als niedrig eingeschätzt. Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE und der Gesamtrate SUE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend können in der Konsequenz für die Endpunkte SVR 12, „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sowie „Gesamtrate SUE“ (Überlebenszeitanalyse) maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die potenziell hoch verzerrten Endpunkte zu Mortalität und zu patientenberichteten Endpunkten, maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie MALACHITE-I trat in der Gruppe „OBVT/PTV/R + DSV + RBV“ (Genotyp 1a) ein Todesfall auf.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann kein Schaden oder Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der Telaprevir-haltigen Triple-Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion von 14,7 % (Genotyp 1a) bzw. 9,6 % (Genotyp 1b).

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR unter der Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b.

Hinsichtlich des Genotyps 1a lag das 95 % KI des Hedges'g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Hinsichtlich des Genotyps 1b lag das 95 % KI des Hedges'g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36 - Körperlicher Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b. Das 95 % KI des Hedges'g lag jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In der Responderanalyse zeigte sich für den körperlichen Summenscore in der Gesamtpopulation für den Genotyp 1a kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings war die Rate der Patienten mit Response im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm numerisch höher als im TVR + PEG + RBV-Arm. Dieses Ergebnis stellt das Ergebnis der Auswertung der Mittelwertdifferenzen nicht infrage.

Für den Genotyp 1b ergab sich für den körperlichen Summenscore in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das Ergebnis kongruiert mit dem der Betrachtung der Mittelwertdifferenzen.

SF-36 - Psychischer Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Genotyp 1a. Für den Genotyp 1b lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV vor. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Genotyp 1a. Für den psychischen Summenscore waren die Ergebnisse auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse für die Gesamtpopulation damit kongruent.

Für den Genotyp 1b ergab sich für den körperlichen Summenscore in der Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Beide Auswertungen - Mittelwertdifferenz und Responderanalyse – waren für den Genotyp 1b damit ebenfalls kongruent.

Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b.

Das 95 % KI des Hedges'g lag für den Genotyp 1a nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Hinsichtlich des Genotyps 1b lag das 95 % KI des Hedges'g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Nebenwirkungen

Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Beim Genotyp 1a traten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 3 Patienten (8,8 %) mindestens ein SUE auf. Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV.

Beim Genotyp 1b traten im OBV/PTV/R + DSV-Arm im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 6 Patienten (14,6 %) mindestens ein SUE auf. Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Daraus ergab sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV sowohl für den Genotyp 1a als auch den Genotyp 1b.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte die Auswertung für den Genotyp 1a keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich des Genotyps 1b zeigte sich für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV (absolute Risikoreduktion 9,8 %). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für den Genotyp 1b.

UE von besonderem Interesse

Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Es wird berücksichtigt, dass mit Dasabuvir (Exviera[®]) die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Exviera[®] erfolgt eine Behandlung von therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b über 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 alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen

Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Gesamtbetrachtung

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

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dasabuvir 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 (Genotyp 1a und Genotyp 1b) ergibt. Darüber hinaus lag hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung zugunsten von Dasabuvir für den Genotyp 1b vor. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des SF-36 (körperlicher Summenscore) für den Genotyp 1a und 1b sowie des SF-36 (psychischer Summenscore) und des HCVPRO für den Genotyp 1b im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der MALACHITE-I Studie trat ein Todesfall unter Dasabuvir auf. Es kam unter Dasabuvir zu statistisch signifikant weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Genotyp 1a und Genotyp 1b). Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten beim Genotyp 1b statistisch signifikant weniger unter Dasabuvir auf.

Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate SUE (Überlebenszeitanalyse) als niedrig verzerrt eingestuft wird, so dass daher ein Hinweis für einen Zusatznutzen abgeleitet wird.

**b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation liegt für Dasabuvir eine Studie (TURQUOISE -II) vor.

TURQUOISE-II

Bei TURQUOISE-II handelt es sich um eine mehrarmige, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 380 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (1a/1b) mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), die entweder nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorherigen Behandlung mit PEG/RBV kein SVR erreicht hatten. Über entweder 12 oder 24 Behandlungswochen wurden Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin angewendet.

42,1 % waren nicht vorbehandelt, auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV hatten 36,1 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 8,2 % ein partielles Ansprechen und 13,7 % ein Relapse; 68,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 31,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Es wurden 56 therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a (24 Behandlungswochen) und 22 therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b (12 Behandlungswochen) entsprechend der Fachinformation von Exviera® behandelt.

Bei der Studie TURQUOISE-II handelt es sich um eine offene 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 TURQUOISE-II wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Dasabuvirhaltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Bei den therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a betrug die SVR 12-Rate 94,6 % (53/56); die SVR 12-Rate bei den therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b betrug 100 % (22/22).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

plus Dasabuvir plus Ribavirin im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Exviera® erfolgt eine Behandlung der therapienaiven HCV-Patienten (mit kompensierter Zirrhose) mit Genotyp 1a über 24 Wochen und mit Genotyp 1b über 12 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapienaiven Patienten mit 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 alfa, 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.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapienaiven HCV-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1a/1b) 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 Dasabuvir-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 Dasabuvir 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 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 Dasabuvir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Dasabuvir 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 kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen 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 den Dasabuvir – haltigen Regimen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Dasabuvir 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 die Dasabuvir-haltige Regime 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 Dasabuvir 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 eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens für Dasabuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

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

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In der Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ wurde für Dasabuvir eine randomisierte kontrollierte Studie (MALACHITE-II) im direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Bewertung der Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ wurde ein vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereicherter indirekter Vergleich einbezogen. Dieser indirekte Vergleich schließt die Studien MALACHITE-II und PEARL-II ein.

Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a

MALACHITE-II

Bei der Studie MALACHITE-II handelt es sich um eine unverblindete RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51).

In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Die relevante Teilpopulation der CHC-Patienten mit Genotyp 1a umfasste 26 Patienten (Interventionsarm A: N = 19, Vergleichsarm B: N = 7).

Das Therapieregime der Intervention OBV/PTV/R + DSV + RBV (Behandlungsarm A) entsprach mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer und der eingesetzten Dosierung der Zulassung für therapieerfahrene CHC-Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose. Im Vergleichsarm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV behandelt. Die Dosierungen entsprachen jeweils der Zulassung. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurden die Patienten weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV behandelt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug in beiden Studien für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV + RBV bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen.

Diese Situation führt zu Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es 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.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer Überlebenszeitanalysen zu den Endpunkten Gesamtrate UE und Gesamtrate SUE ein. Die Gesamtrate der UE wurde nicht berücksichtigt, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Hinsichtlich des Endpunkts Gesamtrate SUE ist festzustellen, dass in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie keine SUE auftraten.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) wird wie das der Studie insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität wird als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplant begrenzten Therapiedauern waren. Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm in Verbindung mit der geringen Zahl von Patienten in der relevanten Teilpopulation waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend wird für die Endpunkte SVR 12, für Therapieabbruch aufgrund von UE und der Gesamtrate an SUE (Überlebenszeitanalyse) das Verzerrungspotential als niedrig, für die Endpunkte zur Mortalität und zu patientenberichteten Endpunkten als hoch eingestuft. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b

In dieser Patientengruppe wurde ein indirekter Vergleich in die Nutzenbewertung einbezogen. Dieser indirekte Vergleich schließt die Studien MALACHITE II und PEARL II ein.

MALACHITE-II

Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51). In der hier betrachteten Fragestellung ist ausschließlich die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1b relevant, die 126 Patienten umfasste (Arm A: 84 Patienten; Arm B: 42 Patienten).

In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Dieser Studienarm dient als Brückenkompator für den indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV.

In Arm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV zulassungskonform behandelt.

PEARL-II

Bei PEARL-II handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 179 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose, die bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten.

Auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 35,2 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 28,5 % ein partielles Ansprechen und 36,3 % ein Relapse.

Die Studienteilnehmer erhielten über 12 Behandlungswochen Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir entweder mit (N=88) oder ohne (N=91) Ribavirin.

Für Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b entspricht die Kombination von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir plus Ribavirin nicht der Zulassung. Sie dient im vorliegenden Vergleich als Brückenkompator in einem indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Prüfung der Annahmen für einen adjustierten indirekten Vergleich (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz)

Ähnlichkeit - Studienpopulation: Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulationen (Geschlechterverhältnis, Fibrosestatus, Viruslast, Hautfarbe, vorheriges Therapieansprechen, Verteilung der IL28B-Genotypen, Rate der Studienabbrecher) zwischen den Studien PEARL-II und MALACHITE-II hervor, sodass die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich diesbezüglich als hinreichend ähnlich angesehen werden.

Ähnlichkeit - Brückenkomparator: Die Vergleichbarkeit der Anwendung des Brückenkomparators „OBV/PTV/R + DSV + RBV“ (Dosierung und Dauer der Anwendung) wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen.

Homogenität, Konsistenz: Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) in den Studien MALACHITE-II und PEARL-II wird wie das der Studien insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns werden alle patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, SF-36, HCVPRO) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind.

In der Studie MALACHITE-II unterschieden sich für alle Endpunkte zu UE die Beobachtungszeiträume in den einzelnen Behandlungsgruppen deutlich, so auch für SUE. Da der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt SUE Überlebenszeitanalysen vorlegt, kann das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt dennoch als niedrig angesehen werden.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Ergebnisse für diesen subjektiv berichteten Endpunkt, sofern die Ereignisse nicht als schwer oder schwerwiegend einzustufen sind, potenziell verzerrt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird in der Studie MALACHITE-II als hoch angesehen, da sich die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden.

Zusammenfassend wird für die Endpunkte SVR 12 und der Gesamtrate an SUE (Überlebenszeitanalyse) das Verzerrungspotential als niedrig, für die Endpunkte zur Mortalität, für Therapieabbruch aufgrund von UE und zu patientenberichteten Endpunkten als hoch eingestuft. Aufgrund des indirekten Vergleiches wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie MALACHITE-II trat in der Teilpopulation „Genotyp 1a“ kein Todesfall auf.

In der Studie PEARL-II verstarben im Beobachtungszeitraum keine Patienten. In der Teilpopulation „Genotyp 1b“ der Studie MALACHITE-II verstarb lediglich im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm ein Patient.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann kein Schaden oder Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität von OBV/PTV/R + DSV + (RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden.

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Für das SVR 12 zeigte sich in der Studie MALACHITE II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der Telaprevir-haltigen Triple-Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion von 42,9 %.

Für das SVR 12 zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR sowie der Ausprägung der Effektstärke des SVR unter der Behandlung mit OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36 - Körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ weder für die Mittelwertdifferenzen noch für die Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b zeigte sich für den körperlichen Summenscore im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

SF-36 - Psychischer Summenscore

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ für den psychischen Summenscore des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Das 95 % KI des Hedges'g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b zeigte sich für den psychischen Summenscore im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes (HCVPRO)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zur Telaprevir-haltigen Triple-Therapie. Das 95 % KI des Hedges'g lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Das 95 % KI des Hedges'g lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Nebenwirkungen

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)

In der Teilpopulation „Genotyp 1a“ der Studie MALACHITE-II traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf.

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich in der Studie MALACHITE-II, Teilpopulation „Genotyp 1a“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV (absolute Risikoreduktion 28,6 %). Diesem Ergebnis lagen allerdings nur 0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen zugrunde.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich im indirekten Vergleich bezüglich der Patienten mit Genotyp 1b ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch aufgrund der geringfügigen Effektstärke kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

UE von besonderem Interesse

Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation „Genotyp 1a“ der Studie MALACHITE-II wurde auf die Betrachtung einzelner UE verzichtet.

Es wird berücksichtigt, dass mit Dasabuvir die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie besteht. Laut Fachinformation von Dasabuvir erfolgt eine Behandlung von therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b über 12 Wochen.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapieerfahrenen 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 48 bis 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 alfa, wird die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie von 12 Wochen Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen bewertet.

Gesamtbetrachtung

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

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Dasabuvir 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 (Genotyp 1a/1b).

Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1a Infektion keine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat kein Todesfall auf. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten statistisch signifikant weniger unter Dasabuvir auf.

Hinsichtlich der Bewertung des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF 36 [körperlicher und psychischer Summenscore], HCVPRO [Total Score]) zeigte sich bei HCV-Patienten mit einer Genotyp 1b Infektion eine statistisch signifikante / klinisch relevante Verbesserungen von Dasabuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es trat ein Todesfall unter Dasabuvir auf. Relevante Unterschiede bezüglich Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und

schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Dasabuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestanden nicht.

Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a“ liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor, die hinsichtlich der Endpunkte SVR und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der MALACHITE-II Studie wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Patientengruppe „Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b“ liegt ein adjustierter indirekter Vergleich vor, der hinsichtlich der Endpunkte SVR und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als niedrig verzerrt eingestuft wird. Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten wird daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

**d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin**

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation liegt für Dasabuvir eine Studie (TURQUOISE-II) vor.

TURQUOISE-II

Bei TURQUOISE-II handelt es sich um eine mehrarmige, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 380 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ausschließlich vom Genotyp 1 (1a/1b) mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), die entweder nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorherigen Behandlung mit PEG/RBV kein SVR erreicht hatten. Über entweder 12 oder 24 Behandlungswochen wurden Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin angewendet.

42,1 % waren nicht vorbehandelt, auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV hatten 36,1 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 8,2 % ein partielles Ansprechen und 13,7 % ein Relapse; 68,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 31,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Entsprechend der Fachinformation von Exviera® wurden 65 therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a (24 Behandlungswochen) und 46 therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b (12 Behandlungswochen) behandelt.

Bei der Studie TURQUOISE-II handelt es sich um eine offene 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 TURQUOISE-II wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Dasabuvirhaltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Bei den therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1a betrug die SVR12-Rate zwischen 92,9 % und 100 % (vorherige Null-Responder: 39/42, vorheriges partielles Ansprechen 10/10, vorheriger Relapse: 13/13); die SVR12-Rate bei den therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (mit kompensierter Zirrhose) vom Genotyp 1b betrug zwischen 85,7 %

und 100 % (vorherige Null-Responder: 25/25, vorheriges partielles Ansprechen 6/7, vorheriger Relapse: 14/14).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin im Vergleich zu einer Triple-Therapie (Telaprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Exviera[®] erfolgt eine Behandlung der therapieerfahrenen HCV-Patienten (mit kompensierter Zirrhose) mit Genotyp 1a über 24 Wochen und mit Genotyp 1b über 12 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir plus Ribavirin.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von therapieerfahrenen Patienten mit Zirrhose mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ein Behandlungszyklus von 48 oder 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.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapieerfahrenen HCV-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Genotyp 1a/1b) 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 Dasabuvir-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 Dasabuvir 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 48 oder 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarks suppression². Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung mit Dasabuvir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Dasabuvir 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 kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen 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 dem Dasabuvir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Dasabuvir 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 das Dasabuvir-haltige Regime 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 Dasabuvir 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 eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens für Dasabuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

e) Therapie-naive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In dieser Patientenpopulation liegt für Dasabuvir eine Studie (TURQUOISE-I) vor.

TURQUOISE-I

In der offenen TURQUOISE-I Studie wurden 63 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion untersucht, die eine 12-oder 24-wöchige Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin erhielten.

19 % der Studienteilnehmer hatten eine kompensierte Zirrhose; 67 % waren nicht vorbehandelt; 33 % hatten auf eine vorherige Behandlung mit PEG/RBV kein Ansprechen gezeigt; 89 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

Die Studienteilnehmer erhielten dauerhaft eine antiretrovirale Therapie (ART) gegen HIV-1, die mit Ritonavir geboostetes Atazanavir oder Raltegravir, das zusammen mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Lamivudin gegeben wurde, beinhaltete.

Bei der Studie TURQUOISE-I handelt es sich um eine offene 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 TURQUOISE-I wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen dem Dasabuvir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ausmaß des Zusatznutzens

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion betrug die SVR 12-Rate des 12-wöchigen Behandlungsregimes Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir plus Ribavirin 93,5 % (29/31) und des 24-wöchigen Behandlungsregimes 90,6 % (29/32).

In der Studie TURQUOISE-I waren die SVR 12-Raten der HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmer mit den SVR 12-Raten der HCV-monoinfizierten Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien konsistent. 7 von 7 Studienteilnehmern mit einer Genotyp- 1b-Infektion und

51 von 56 Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion erreichten SVR 12. Von 6 Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose in jedem Studienarm erreichten jeweils 5 SVR 12.

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten wird trotz der Betrachtung einzelner Studienarme von einer Äquivalenz einer Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir plus Ribavirin im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon alfa) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Exviera® erfolgt eine Behandlung der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion in Abhängigkeit vom Genotyp (Genotyp 1a oder 1b) und dem Vorliegen einer kompensierten Zirrhose (ja/nein) über 12 Wochen oder 24 Wochen mit einer Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir ggf. plus Ribavirin.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Rahmen der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion 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 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 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV 1-Koinfektion 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 der Dasabuvir-Regime 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 Dasabuvir 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 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 Dasabuvir und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung einzelner Studienarme einer Studie zu Dasabuvir 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 kontrollierte Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen 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 dem Dasabuvir-haltigen Regime und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit der vorliegenden Studie der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Behandlungsregime von Dasabuvir 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 das Dasabuvir-haltige Regime 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 Dasabuvir 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 eines Interferon-freien Behandlungsregimes eine bisher nicht erreichte

moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Dasabuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

Lebertransplantierte Patienten: Genotyp 1

[Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1)]

In der Studie CORAL-I wurden 34 Empfänger einer Lebertransplantation (METAVIR-Fibrosegrad von F2 oder weniger) untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten (29 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 5 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b) und bei denen die Transplantation zu Beginn der Studienteilnahme mindestens 12 Monate zurücklag. Die 34 Studienteilnehmer wurden nach der Transplantation nicht gegen ihre HCV-Infektion behandelt. Die Patienten erhielten Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin über 24 Wochen.

Von diesen 34 Studienteilnehmern erreichten 33 (97,1 %) SVR 12 (96,6 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion und 100 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion). Bei einem Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a kam es nach Behandlungsende zu einem Relapse. Diese SVR-Raten sind vergleichbar mit denen der Patientengruppen zum Genotyp 1a/1b im vorliegenden Beschluss.

Lebertransplantierte Patienten werden hinsichtlich der Feststellungen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit als Bestandteil der Patientengruppe a) 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 (Erwachsene)³ zugrunde gelegt. Des Weiteren wird 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^{4,5}. In der Literatur findet man des Weiteren Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland⁶. Eine Analyse von Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69 %^{7,8} diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird eine Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierte chronische Hepatitis C Infektionen für Deutschland angenommen.

Zur Ermittlung der Verteilung des Genotyp 1 wurde die Arbeit von Hüppe et al.⁹ berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %, Patienten mit Zirrhose 3,6 %).

Im Beschluss zu Dasabuvir 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 (ca. 26 % / 74 %) wurde bereits eine Feststellung in den Beschlüssen zu Boceprevir (Beschlussfassung 01.03.2012) und Telaprevir (Beschlussfassung 29.03.2012) sowie Sofosbuvir (Beschlussfassung 17.07.2014), Simeprevir (Beschlussfassung 20.11.2014),

³ Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; [Datenquelle: KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte), Bundesministerium für Gesundheit]. (Berechnungsgrundlage: Jahr 2014)

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

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

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

⁷ 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.

⁸ 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.

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

Daclatasvir (Beschlussfassung 19.02.2015) und Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschlussfassung 21.05.2015) getroffen.

Der pharmazeutischen Unternehmer nimmt im Dossier unter Bezug auf den Beschluss zu Sofosbuvir einen Anteil von therapienaiven zu vorbehandelten Patienten von 25 % zu 75 % über alle Genotypen an. Eine Änderung der in den Beschlüssen zu Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Ledipasvir/Sofosbuvir und Daclatasvir bei HCV-Patienten, Genotyp 1 getroffenen Annahmen wird nicht als notwendig angesehen.

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 Exviera® (Wirkstoff: Dasabuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 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 Hexal (Stand: Oktober 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.

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 6. Dezember 2013 eingegangen am 9. Dezember 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Februar 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Dezember 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 20. Januar 2015 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO für die fixen Wirkstoffkombination Dasabuvir ist der 2. Februar 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Januar 2015 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 Dasabuvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Mai 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 26. Mai 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2015 statt.

Mit Schreiben vom 11. Juni 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. Juni 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 7. Juli 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2015	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Februar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Juni 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Juni 2015 30. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juli 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken