



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Sofosbuvir

Vom 17. Juli 2014

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	23
4. Verfahrensablauf.....	23
5. Beschluss.....	26
6. Anhang.....	65
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	65
B. Bewertungsverfahren	93
1. Bewertungsgrundlagen	93
2. Bewertungsentscheidung	93
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	95
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	96
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	99
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	100
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	101
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	102
5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	102
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	191
5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	228
5.4 Stellungnahme der Biotest AG	233
5.5 Stellungnahme des Berufsverbands Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng).....	237
5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).....	256

5.7	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	283
5.8	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	291
5.9	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	295
5.10	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	302
5.11	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	320
5.12	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	326
5.13	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä).....	343
5.14	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	351
D.	Anlagen.....	357
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	357
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	381

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Sofosbuvir ist der 1. Februar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 17. Januar 2014 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie dem vom IQWiG erstellten Addendum (A14-20) zum Auftrag A14-05 (Sofosbuvir) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sofosbuvir (Sovaldi®) gemäß Fachinformation:

Sovaldi 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 der Fachinformation).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen ist:

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

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

Für therapienaive Patienten mit Zirrhose (Genotyp 1) belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

- für Genotyp 2-6 die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (therapienaiv und therapieerfahren)

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 4.1 vom 28.11.2013. 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 zugelassen:

a.) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Genotypen 1-6:

Peginterferon alfa 2a, Peginterferon alfa 2b, Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2b, Ribavirin

b.) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen, Genotyp 1:

Boceprevir, Telaprevir.

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

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

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

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

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.

Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa ist auf Basis einer Literaturrecherche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 bis 6 bei erwachsenen Patienten, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Aktuell ist auch ein Implementierungsprozess der Triple-Therapie (Proteaseinhibitor plus Peginterferon plus Ribavirin) in den Leitlinien zu beobachten.

Zu berücksichtigen ist, dass für die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir eine Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V durchgeführt wurde. Die Beschlüsse aus März 2012 stellen im Ergebnis einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird insbesondere damit begründet, dass für einzelne

Patientengruppen wie z.B. HCV/HIV Koinfizierte keine oder nur sehr wenige Daten vorliegen und dass ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen (Anämien) besteht.

In Abwägung der Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerfO Kapitel 5 § 6 wurde die duale als auch die Triple-Therapie als für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage zeigt sich für die Triple-Therapie ein Vorteil bezüglich des Erreichens des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR = Sustained Virologic Response). Dem gegenüberzustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential der Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie, so dass hier eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren empfohlen wird. Für Patientengruppen für die bisher keine oder nur sehr begrenzt Daten für die Triple-Therapie (Genotyp 1 mit Zirrhose und HCV/HIV Koinfektion) vorliegen, wird gemäß den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerfO die duale Therapie als relevant angesehen.

Die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind“ wird nicht gesehen. Laut Fachinformation von Sovaldi ist eine Interferon-freie Therapie [Sofosbuvir + Ribavirin] für HCV Patienten mit Genotyp 1,4,5,6 nur eingeschränkt und in Einzelfällen zugelassen: „Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alfa ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alfa haben“. Des Weiteren wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass dieses Behandlungsregime nur für Patienten einzusetzen ist, bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist. Dies setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzung der Patientengruppe aufgrund dieser Merkmale, insbesondere der medizinischen Dringlichkeit, ist nicht gegeben. Die Bewertung der Interferon-freien Therapieregime mit dem Wirkstoff Sofosbuvir erfolgt im Beschluss im Rahmen der vergleichenden Bewertung für die festgelegten, nach Genotyp und Therapieerfahrung differenzierten Patientengruppen.

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Die Zulassung von Sovaldi umfasst die Behandlung der Genotypen 1 bis 6. Laut Fachinformation sind verschiedene Therapieregime mit unterschiedlichen Kombinationspartnern und unterschiedlichen Behandlungsdauern möglich.

Für Sovaldi liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden.

In diesen Studien werden insbesondere das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:

Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Für therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferon-freien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.

Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-erfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapie-naiv, therapie-erfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6)

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

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und

des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur einarmige Studien für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Bewertung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes bzw. des Interferon-freien Therapieregimes Sofosbuvir plus Ribavirin vorliegen.

Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)

Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

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

Begründung:

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

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [FISSION (P7977-1231); POSITRON (GS-US-334-0107)] sowie nicht adjustierte indirekte Vergleiche unter Einbeziehung der folgenden mit Sofosbuvir durchgeführten Studien herangezogen: NEUTRINO (GS-US-334-0110), VALENCE (GS-US-334-0133), FUSION (GS-US-334-0108), PHOTON (GS-US-334-0123), ATOMIC (P7977-0724), QUANTUM (P2938-0721), ELECTRON (P7977-0523), LONESTAR-2 (GS-US-334-0151), SPARE (NIAID-sponsored study 11-I-0258, Osinusi 2013), P7977-2025. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere nicht kontrollierte Studie (P7977-1910) vorgelegt.

Es erfolgt eine Betrachtung der Studien im Einzelnen. Bei den in die nicht adjustierten indirekten Vergleiche einbezogenen Studien handelt es sich um nicht kontrollierte Studien bzw. um die Betrachtung einzelner – der Zulassung entsprechenden – Studienarme. Nicht kontrollierte Studien besitzen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinrei-

chend 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 Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studien QUANTUM, SPARE (11-I-0258), LONESTAR-2 und ELECTRON sind laut Fachinformation von Sovaldi exploratorische oder Phase II Studien, deren Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Auch bei den Studien P7977-1910 (N=23) und ATOMIC (N=57) handelt es sich um Phase II Studien. In der ATOMIC Studie sind therapienaive HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6 (ATOMIC) eingeschlossen. Die ATOMIC Studie wurde in Vorbereitung auf die NEUTRINO Studie (Phase III Studie) bei therapienaiven HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6. In der entsprechenden Patientengruppe wird die NEUTRINO-Studie als relevant angesehen.

Genotyp 1

NEUTRINO (N=327) war eine nicht verblindete, einarmige Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde; 17 % hatten eine Zirrhose (N=54); 89 % hatten den HCV-Genotyp 1 (N=292) und 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6 (N= 35).

Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 liegen keine Studien vor.

Genotyp 2 – therapienaive Patienten

FISSION (N=499; [256_{Intervention}/243_{Kontrolle}]) war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde; 28 % hatten den Genotyp 2 (N=140 [73_{Intervention}/67_{Kontrolle}]), davon hatten ca. 18 % eine Zirrhose (N=25).

Ergebnisse der Analysen zur Subgruppe Genotyp (2 oder 3) für den Endpunkt SVR 24 zeigen einen Beleg für eine Interaktion, woraus hervorgeht, dass Patienten mit Genotyp 3 schlechter auf eine Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ansprechen als Patienten mit Genotyp 2 (55,2 % versus 97,1 %). Im Beschluss werden die Ergebnisse zur Teilpopulation mit Patienten mit Genotyp 2 herangezogen.

Die Studie FISSION wird als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da sämtliche Auswertungen auf dem Full Analysis Set (FAS), d.h. den Patienten mit Genotyp 2, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben, basieren. Insgesamt wurden 9% der randomisierten Patienten mit Genotyp 2 nicht berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.

Die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von Sofosbuvir plus Ribavirin, aufgrund derer, trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR 24, eine hohe Ergebnissicherheit angenommen und somit ein Hinweis abgeleitet wird.

Genotyp 2 – therapieerfahrene Patienten

FUSION (N=201; [103_{12 Wochen}/98_{16 Wochen}]) war eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, in der eine 12- oder 16-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 untersucht wurde, die bei einer vorherigen In-

terferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten (Relapser und Non-Responder); 39 Patienten vom Genotyp 2 erhielten eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.

VALENCE war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferonhaltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort. In der Studie erhielten 41 vorbehandelte HCV Patienten mit Genotyp 2 eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.

Die Daten der nicht vorbehandelten HCV Patienten mit Genotyp 2 wurden nicht berücksichtigt, da zu dieser Patientengruppe Daten aus einer RCT (FISSION) vorliegen.

Genotyp 3 – therapienaive, therapieerfahrene Patienten

VALENCE war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferonhaltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin wurde die Behandlung der Patienten mit HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert. In der Studie erhielten 250 (105_{nicht-vorbehandelt}/145_{vorbehandelt}) HCV Patienten mit Genotyp 3 eine der Zulassung entsprechende 24-wöchige Behandlung.

Die Ergebnisse der Studien FISSION und FUSION zu HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da keine der Zulassung entsprechende Behandlungsdauer vorlag. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive sowie therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der FISSION Studie wurden die Patienten über 12 Wochen und in der FUSION Studie über 12 oder 16 Wochen jeweils nicht zulassungskonform behandelt.

Genotypen 4,5,6

NEUTRINO (N=327) war eine nicht verblindete, einarmige Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde; 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6 (N= 35).

HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion

PHOTON-1 war eine nicht verblindete klinische Phase III Studie, in der eine 12- oder 24-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C Infektion vom Genotyp 1, 2 oder 3 und HIV-1-Koinfektion untersucht wurde. Folgende Patientengruppen lagen vor:

- Genotyp 1 nicht vorbehandelt: Behandlungsdauer 24 Wochen (N=114)

- Genotyp 2,3 nicht vorbehandelt: Behandlungsdauer 12 Wochen (N_{Genotyp 2}=26; N_{Genotyp 3}=42)
- Genotyp 2,3 vorbehandelt: Behandlungsdauer 24 Wochen (N_{Genotyp 2}=15; N_{Genotyp 3}=13)

Die Ergebnisse zu nicht vorbehandelten HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da keine der Zulassung entsprechende Behandlungsdauer vorlag. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für HCV Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der PHOTON-1 Studie wurden die therapienaiven Patienten vom Genotyp 3 über 12 Wochen - nicht zulassungskonform - behandelt.

Weitere Studien

POSITRON (N=272; [207_{Intervention}/71_{Placebo}]) war eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo bei HCV Patienten (Genotypen 2 und 3) mit einer Interferon-Unverträglichkeit und bei Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, verglichen wurde; 16 % hatten eine Zirrhose; 49 % hatten eine HCV Genotyp 3 Infektion (N=135; [98_{Intervention}/37_{Placebo}]). Der Anteil der Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und der Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, betrug 9 %, 44 % bzw. 47 %. Die meisten Patienten hatten zuvor keine Behandlung gegen HCV erhalten (81,3 %).

Die HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden in der POSITRON Studie nicht zulassungskonform behandelt. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für HCV Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der POSITRON Studie wurden die HCV Patienten vom Genotyp 3 über 12 behandelt.

Grundsätzlich wird festgestellt, dass in der POSITRON-Studie HCV Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten untersucht wurden. Diese Patienten wurden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als eigenständige Patientengruppe betrachtet. Es wird auch weiterhin nicht die Notwendigkeit gesehen, eine solche Patientengruppe zu definieren. Eine klare Abgrenzung dieser Patientengruppe ist nicht möglich. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung beim Ausmaß des Zusatznutzens für die Genotypen 2 und 3 berücksichtigt. Die POSITRON Studie ist eine placebokontrollierte Studie und somit für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine weitere Berücksichtigung der POSITRON Studie findet deshalb nicht statt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In den relevanten Teilpopulationen traten keine Todesfälle auf bzw. lagen keine Angaben zu Todesfällen vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den RCTs FISSION und POSITRON erhoben. Für die relevante Teilpopulation (jeweils Genotyp 2) liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Aufgrund der deutlich voneinander abweichenden Behandlungszeiten zwischen den beiden Armen der Studie FISSION (Interventionsarm: 12 Wochen, Vergleichsarm: 24 Wochen) und damit verbundenen unterschiedlichen Beobachtungsdauern sowie der offenen Studiendurchführung sind die Daten zur Lebensqualität jedoch selbst bei Vorlage der Daten für die relevante Teilpopulation nur eingeschränkt interpretierbar.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden des Weiteren Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studien NEUTRINO und FUSION gemacht. Für die jeweils relevanten Teilpopulationen liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde von den Patienten selbst berichtet. Die Validität nicht kontrollierter Studien wird für diesen Endpunkt als sehr eingeschränkt eingestuft.

Genotyp1 - therapienaiv

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In der NEUTRINO Studie erreichen unter den HCV Patienten, Genotyp 1 262 von 292 Patienten ein SVR (90 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 80 % und bei Patienten ohne Zirrhose bei 93 %. Bei der differenzierten Betrachtung des Zirrhose-Status (ja/nein) werden sowohl Genotyp 1 als auch Genotyp 4,5,6 Patienten erfasst. Der Anteil der Genotyp 4,5,6 Patienten ist jedoch vergleichsweise gering (35 Patienten). Die SVR Raten der Genotyp 4,5,6 liegen bei 97 % (34/35), Genotyp 4,5,6 – ohne Zirrhose bei 100 % (33/33) und Genotyp 4,5,6 – mit Zirrhose bei 50 % (1/2).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und unter Berücksichtigung der Studiengröße wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer Tripel-Therapie (Proteaseinhibitor plus Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Die in der NEUTRINO Studie erhobenen Nebenwirkungen unter dem Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regime entsprechen in ihrer Art dem Nebenwirkungsprofil eines Ribavirin-Peginterferon Regimes.

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 1 regelhaft mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin plus Peginterferon über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 1 mittels Tripel-Therapie (Proteaseinhibitor plus Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 48 Wochen vorgegeben. Bei Patienten, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 28 bzw. 24 Wochen erwogen werden. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit der Tripel-Therapie, insbesondere die unerwünschten Wirkungen einer Behandlung mit Peginterferon, wird die wesentliche Verkürzung der Therapiedauer gegenüber der 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 Genotyp 1 (mit und ohne Zirrhose) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur eine einarmige Studie für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Beschreibung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes vorlag.

Genotyp1 – therapieerfahren

Für die therapieerfahrenen HCV Patienten Genotyp 1 lagen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 1 nicht belegt.

Genotyp 2 - therapienaiv

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

Die Population „therapienaive HCV Patienten mit Genotyp 2“ wurde in einer randomisierten, nicht verblindeten, aktiv kontrollierten Studie (FISSION) untersucht. Der Anteil an therapienaiven Patienten mit Genotyp 2, die nach einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ein SVR 24 zeigten, ist signifikant höher als nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa plus Ribavirin (97,1 % versus 76,1 % [RR: 1,28 / 95 % - KI: 1,11; 14,7])

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

Nebenwirkungen

In der qualitativen Betrachtung traten weniger UEs sowie weniger Abbrüche wegen UEs in der FISSION Studie bei therapienaiven HCV Patienten mit Genotyp 2 auf. In einer gemeinsamen Auswertung der HCV Patienten Genotyp 2 und 3 der FISSION-Studie ist zu erkennen, dass eine qualitative Häufung von Nebenwirkungen wie z.B. grippeähnliche Symptome, Depression, Fieber in der Kontrollgruppe auftritt, die dem Nebenwirkungsprofil von Peginterferon entsprechen.

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 2 (therapienaiv) mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 2 (therapienaiv) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 24 Wochen vorgegeben; bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen erwogen werden.

Durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin wird ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon sieht der G-BA für Sofosbuvir in dieser Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem terapienaiven HCV Patienten Genotyp 2, bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.

Genotyp 2 - therapieerfahren

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In der FUSION Studie erreichen unter den HCV Patienten, Genotyp 2 (therapieerfahren) 32 von 39 Patienten (82,1 %) und in der VALENCE Studie 37 von 41 Patienten ein SVR (90 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 60,0 % (FUSION) bzw. 88 % (VALENCE) sowie bei Patienten ohne Zirrhose bei 89,6 % (FUSION) bzw. bei 91 % (VALENCE).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und des Vorliegens zweier gleichgerichteter Studien wird trotz einarmiger Studien von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation von Sovaldi erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 2 (therapieerfahren) mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 2 (therapieerfahren) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 48 Wochen vorgegeben.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin, welches zudem vergleichsweise in einem wesentlich kürzeren Behandlungszyklus angewandt wird, ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem therapieerfahrenen HCV Patienten Geno-

typ 2, bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens zwei einarmiger Studien für das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin bei therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 2 und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Interferon-freien Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Genotyp 3 - therapienaiv und therapieerfahren (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime)

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In der VALENCE Studie erreichen unter den HCV Patienten, Genotyp 3 (therapienaiv) 98 von 105 Patienten (93 %) und Genotyp 3 (therapieerfahren) 112 von 145 Patienten ein SVR (77 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 92 % (therapienaiv) bzw. 60 % (therapieerfahren) sowie bei Patienten ohne Zirrhose bei 94 % (therapienaiv) bzw. 85 % (therapieerfahren).

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

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation kann eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 3 mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen erfolgen.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 3 (therapienaiv) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 24 Wochen vorgegeben; bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen erwogen werden.

Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 3 (therapieerfahren) ist gemäß Fachinformation eine duale Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) in einem Behandlungszyklus von 48 Wochen durchzuführen.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin, welches zudem bei therapieerfahrenen Patienten vergleichsweise in einem wesentlich kürzeren Behandlungszyklus angewandt wird, ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem HCV Patien-

ten Genotyp 3 (therapienaiv, therapieerfahrenen), bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen für das Sofosbuvir-Ribavirin-Regime bei terapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 3 gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studien für das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin bei terapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 3 und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Interferon-freien Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Genotyp 3 - terapienaiv und therapieerfahren (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime)

Für HCV Patienten Genotyp 3, die mittels des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime behandelt wurden, lagen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für das Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime bei HCV Patienten mit Genotyp 3 nicht belegt.

Genotypen 4,5,6

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In der NEUTRINO Studie liegen die SVR Raten der Genotypen 4,5,6 bei 97 % (34/35) sowie 100 % (33/33) für die Genotypen 4,5,6 (ohne Zirrhose) und 50 % (1/2) für die Genotypen 4,5,6 (mit Zirrhose) vor. Die zur Verfügung stehenden Patientenzahlen für diese Genotypen sind sehr gering [Genotyp 4 (N=28), Genotyp 5 (N=1), Genotyp 6 (N=6)]. Eine Aussage zum SVR lässt sich auf Basis dieser Angaben nicht treffen.

Die zur Verfügung stehenden Daten werden nicht als ausreichend betrachtet, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die HCV Patienten mit Genotyp 4,5 und 6 nicht belegt.

HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion

Morbidität

dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)

In der PHOTON Studie liegen die SVR Raten des Genotyp 1 (therapienaiv), Genotyp 2 (therapienaiv, therapieerfahren) und des Genotyp 3 (therapieerfahren) zwischen 76 % (Genotyp 1, terapienaiv) und 93 % (Genotyp 2, therapieerfahren). Die SVR Raten in Abhängigkeit des Zirrhosestatus (Zirrhose ja/nein) liegen zwischen 60 % (Genotyp 1, terapienaiv, mit Zirrhose) und 100 % (Genotyp 3, therapieerfahren, ohne Zirrhose).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und unter Berücksichtigung der Studiengröße (N=168 [Genotyp 1 (therapienaiv), Genotyp 2 (therapienaiv, therapieerfahren), Genotyp 3 (therapieerfahren)]) wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten mit HIV Koinfektion bei Genotyp 1,3,4,5,6 mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin plus Peginterferon über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Bei Genotyp 3 ist auch eine Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen möglich.

Bei Genotyp 2 erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten mit HIV Koinfektion mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten mit HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6) (therapienaiv, therapieerfahren) ist gemäß Fachinformation eine duale Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) in einem Behandlungszyklus von 48 Wochen durchzuführen.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch den vergleichsweise wesentlich kürzeren Behandlungszyklus der Sofosbuvir-haltigen Therapieregime sowie durch das Interferon-freie Therapieregime „Sofosbuvir plus Ribavirin“ gegenüber der dualen Therapie ein Vorteil bezüglich der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen gesehen.

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

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studien für die Patientengruppe HCV/HIV Koinfizierte und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Gesamtbewertung

Für **therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)** liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon + Ribavirin] hinsichtlich der Therapieeffekte auf Morbidität vor. Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin gegenüber Peginterferon plus Ribavirin zu einer signifikanten Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens führt. Dies wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen durch das Interferon-freie Therapieregime (Sofosbuvir plus Ribavirin) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.

Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor für die relevante Teilpopulation vor. In der Studie traten in der relevante Teilpopulation keine Todesfälle auf.

Des Weiteren liegen zu den folgenden Patientengruppen nicht kontrollierte (einarmige) Studien vor:

therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin)

Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6)

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 Sofosbuvir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 16 bis 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression². Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen

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

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 - in Übereinstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden einarmigen Studien unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches als verwertbare Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.

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

Die Sofosbuvir-haltigen Regime führen zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime) oder es besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime) gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferonbedingter Nebenwirkungen aus.

Insgesamt wird der Zusatznutzen als gering bewertet. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wird insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Sofosbuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.

Für die Patientengruppen:

therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa)

therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)

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

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend; die vom G-BA getroffenen Feststellungen gehen insoweit lediglich von einem Anhaltspunkt für das Vorliegen einen Zusatznutzen aus. Um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass ein Zusatznutzen von Sofosbuvir im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als wissenschaftlich belegt angesehen werden kann, ist die Vorlage von weiterem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial erforderlich.

Die Datengrundlage der Zusatznutzen-Ergebnisse in den Patientengruppen HCV Patienten mit Genotyp 1 (therapienaiv); Genotyp 2 (therapieerfahren); Genotyp 3 (therapienaiv und therapieerfahren) sowie 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.

Des Weiteren liegen keine aussagekräftigen Daten bezüglich des Endpunktes Lebensqualität vor.

Der G-BA erwartet daher weitere Daten insbesondere zur Bewertung des historischen Vergleichs zum SVR und zu den Nebenwirkungen sowie Daten zu dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zudem erwartet der G-BA Daten aus dem Einsatz von Sofosbuvir in der Versorgung bezüglich des Erreichens und Haltens des Endpunktes Virusfreiheit sowie der Art und Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung unter Berücksichtigung einer differenzierten Betrachtung einzelner Patientengruppen (wie z.B. Genotypen, Zirrhosestatus, Status der Vorbehandlung, Ko-Infektionen, Ausgangsviruslast). Insbesondere die Nachhaltigkeit des virologischen Ansprechens nach Therapieende sollte in einer ausreichend großen repräsentativen Population und über einen längeren Zeitraum be-

obachtet werden. Im Rahmen dieser Beobachtung soll auch das Auftreten und ggf. Fortschreiten von Folgekomplikationen mit erfasst werden.

Der G-BA hält eine Befristung des Zusatznutzens auf 2 Jahre für adäquat.

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).

Den Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers folgend wird eine relevante GKV-Population von 58.676.105 Versicherten (Erwachsenen) 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 293.381 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^{3,4}. In der Literatur findet man des Weiteren Schätzungen für prävalent bekannte Patienten mit chronischer HCV-Infektion in Höhe von ca. 100.000 für Deutschland⁵. Eine Analyse von Krankenkassendaten stellt einen Anteil von 69 %^{6,7} diagnostizierten Fällen fest. Auf dieser Basis wird Größenordnung von ca. 100.000 diagnostizierte chronische Hepatitis C Infektion für Deutschland angenommen.

Zur Ermittlung der Verteilung der Genotypen 1 bis 6 sowie der Anzahl von Patienten mit Zirrhose oder HCV/HIV-Koinfektionen wurde die Arbeit von Hüppe et al.⁸ berücksichtigt (GT 1 - 61,7 %; GT 2 - 6,9 %; GT 3 – 28,0 %; GT 4 - 3,2 %; GT 5,6 - 0,1 %; Patienten mit Zirrhose 3,6 %; Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion 4,7 %).

Im Beschluss zu Sofosbuvir erfolgt eine Betrachtung des Zusatznutzens für Genotyp 1 und 2 jeweils getrennt nach dem Status „therapieerfahren“ und „therapienaiv“. Hinsichtlich der Verteilung therapieerfahrener und terapienaiver HCV Patienten innerhalb eines Genotyps liegen keine repräsentativen Studien vor.

Zum Verhältnis der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 1 wurde bereits eine Feststellung in den Beschlüssen zu Boceprevir (Beschlussfassung 01.03.2012) und Telaprevir (Beschlussfassung 29.03.2012) getroffen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen zeigen kein einheitliches Bild bezüglich der Verteilung der therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten. Eine Änderung der in den Beschlüssen zu Boceprevir und Telaprevir bei HCV Patienten, Genotyp 1 getroffenen Annahmen wird nicht als gerechtfertigt angesehen.

³ ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2009. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008.

⁴ SCHREIER, E. et al.; 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

⁵ 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.

⁶ TOMECZKOWSKI, 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.

⁷ TOMECZKOWSKI, 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.

⁸ 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.

Das vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Verhältnis von 30 % therapieerfahrenen und 70 % therapienaiven Patienten wird für den Genotyp 2 übernommen. Für dieses Verhältnis wird jedoch eine große Unsicherheit aufgrund der Heterogenität der Angaben in den einzelnen Publikationen gesehen.

Im Beschluss zu Sofosbuvir findet eine getrennte Betrachtung des Zusatznutzens für therapienaive und therapieerfahrene HCV Patienten vom Genotyp 3 bezüglich der Sofosbuvir-haltigen Therapieregime statt (die Kombination „Sofosbuvir + Peginterferon alfa + Ribavirin“ sowie die Kombination „Sofosbuvir + Ribavirin“). Da keine Informationen zur zukünftigen Verteilung der Anwendung der Sofosbuvir-haltigen Therapieregime vorliegen, erfolgt eine Angabe der Patientenzahlen für „therapienaive und therapieerfahrene HCV Patienten vom Genotyp 3“.

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 Sovaldi® (Wirkstoff: Sofosbuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir 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 2014).

Dem G-BA sind keine belastbaren Daten bezüglich der Häufigkeit der Anwendung der Therapieregime 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 von Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird ein Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) zugrunde gelegt. Für Ribavirin wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag gewählt (ausgenommen Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Genotyp 2 und 3). In der Fachinformation zu Copegus® (Stand Juli 2012) wird eine Dosierungsempfehlung von 1000 mg pro Tag für Personen < 75 kg angegeben. In den Fachinformationen von Rebetol® (Stand April 2014) oder Ribavirin-ratiopharm (Stand: Mai 2012) wird eine Dosierung von 1000 mg pro Tag für Patienten mit einem Gewicht von 65 bis 80 kg empfohlen. Eine Dosierung von 1000 mg pro Tag als Berechnungsgrundlage - auch unter Berücksichtigung des Mikrozensus - wird als adäquat angesehen.

In der Fachinformation zu Copegus® (Stand Juli 2012) wird für die Genotypen 2 und 3 unabhängig vom Gewicht für die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin eine Dosierungsempfehlung von 800 mg pro Tag angegeben.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

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

In den Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 14. Juni 2013 eingegangen am 17. Juni 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Das Beratungsgespräch fand am 7. August 2013 statt. Im Nachgang zu dem stattgefundenen Beratungsgespräch zu Sofosbuvir fand ein weiterer Fachaustausch zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem G-BA statt. In der Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel am 27. August 2013 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie final festgelegt und dem pharmazeutischen Unternehmer als Nachtrag zur Niederschrift mitgeteilt. Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 21. November 2013 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. In der Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel am 10. Dezember 2013 wurde die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 9. Dezember 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 17. Januar 2014 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsverfahrens

gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Sofosbuvir ist der 1. Februar 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Januar 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sofosbuvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2014 statt.

Mit Schreiben vom 16. Juni 2014 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. Juni 2014 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2013 27. August 2013	Bestimmung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2013	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Juni 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung. Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen.
AG § 35a	17. Juni 2014 1. Juli 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stimmnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Juli 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir

Vom 17. Juli 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. Mai 2014 (BAnz AT 11.08.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sofosbuvir wie folgt ergänzt:**

Sofosbuvir

Beschluss vom: 17. Juli 2014

In Kraft getreten am: 17. Juli 2014

BAnz AT 01.09.2014 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Sofosbuvir (Sovaldi®) 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 der Fachinformation von Sovaldi®).

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) **oder** Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (NEUTRINO)¹

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV + PEG (N = 327 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	0 (0)
Morbidität	

¹ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 8, Tabelle 17, Tabelle 18; NEUTRINO-Studie (Phase III, multizentrisch, einarmig, therapienaive HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5 oder 6; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa über 12 Wochen).

SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 1 (N = 292) 262 (89,7)
	Teilpopulation Genotyp 1, 4, 5, 6 (ohne Zirrhose) (N = 273) 253 (92,7)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Keine Angabe von Daten	
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	
UE	310 (94,8)
SUE	4 (1,2)
Abbruch wegen UE	8 (2,4)
Systemorganklasse aus MedDRA; Preferred Term	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fatigue	192 (58,7)
Grippeähnliche Erkrankungen	51 (15,6)
Husten	34 (10,4)
Fieber	58 (17,7)
Reizbarkeit	42 (12,8)
Schmerz	33 (10,1)
Schüttelfrost	54 (16,5)
Dyspnoe	39 (11,9)
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzerkrankungen	118 (36,1)
Schwindelgefühl	41 (12,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	68 (20,8)
Neutropenie	54 (16,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhoe	38 (11,6)
Übelkeit	112 (34,3)
Erbrechen	39 (11,9)
Psychiatrische Erkrankungen	
Depression	31 (9,5)
Schlaflosigkeit	81 (24,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	59 (18,0)

² SVR 12: Dauerhaftes virologisches Ansprechen, 12 Wochen nach Therapieende.

Pruritus	54 (16,5)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	
Appetit vermindert	58 (17,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Arthralgie	47 (14,4)
Myalgie	45 (13,8)

- b) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (NEUTRINO)¹

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV + PEG (N = 327 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	0 (0)
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 1 (N = 292) 262 (89,7)
	Teilpopulation Genotyp 1,4,5,6 (mit Zirrhose) (N = 54) 43 (79,6)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Keine Angabe von Daten	
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	
Die Daten sind für die Gesamtpopulation bereits unter a) „In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)“ abgebildet. Daten für die jeweiligen Teilpopulationen liegen nicht vor.	

- c) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (FISSION)³:

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV (N = 70 Genotyp 2)	Kontrollgruppe PEG + RBV (N = 67 Genotyp 2)	Intervention vs. Kontrolle
	Patient mit Ereignissen n (%)	Patient mit Ereignissen n (%)	RR [95% -KI] p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität	0 (0)	0 (0)	-
Morbidität			
SVR 24 ⁴ Responder	68 (97,1)	51 (76,1)	1,28 [1,11; 1,47]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF 36	Keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation Genotyp 2 (therapie-naiv).		
Nebenwirkungen⁵			

³ Daten zu HCV-Patienten, Genotyp 2 (therapie-naiv) aus der Nutzenbewertung Sofosbuvir (A 14-05) des IQWiG; Tabelle 14.

⁴ Dauerhaftes virologisches Ansprechen, 24 Wochen nach Therapieende.

⁵ Insbesondere wegen des großen Unterschiedes in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen (Interventionsarm: 12 Wochen; Vergleichsarm: 24 Wochen) sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nur qualitativ interpretierbar. Bei dem Endpunkt „Abbruch wegen UE“ handelt es sich zudem um einen subjektiven Endpunkt aus einer offenen Studie. In der Gesamtrate UE sind auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten.

UE	60 (85,7)	61 (91,0)	-
SUE	1 (1,4)	1 (1,5)	-
Abbruch wegen UE	0 (0)	8 (11,9)	-

Weitere Daten zu Nebenwirkungen aus der FISSION-Studie⁶

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV (N=256 Gesamtpopulation)	Kontrollgruppe PEG + RBV (N=243 Gesamtpopulation)
Systemorganklasse aus MedDRA; Preferred Term	Patient mit Ereignissen n (%)	Patient mit Ereignissen n (%)
Gesamtrate	220 (85,9)	233 (95,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	92 (35,9)	134 (55,1)
Fieber	6 (2,3)	33 (13,6)
Grippeähnliche Erkrankungen	7 (2,7)	44 (18,1)
Reizbarkeit	25 (9,8)	40 (16,5)
Schmerz	5 (2,0)	30 (12,3)
Schüttelfrost	7 (2,7)	43 (17,7)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzerkrankungen	64 (25,0)	108 (44,4)
Schwindelgefühl	27 (10,5)	33 (13,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	20 (7,8)	28 (11,5)
Neutropenie	0 (0)	30 (12,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	23 (9,0)	42 (17,3)
Übelkeit	46 (18,0)	70 (28,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
Depression	14 (5,5)	34 (14,0)
Schlaflosigkeit	31 (12,1)	70 (28,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Ausschlag	23 (9,0)	43 (17,7)
Pruritus	19 (7,4)	42 (17,3)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		

⁶ Daten zu HCV-Patienten, Genotyp 2 und 3, (therapienaiv) (Gesamtpopulation der FISSION-Studie; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen) aus der Nutzenbewertung Sofosbuvir (A 14-05) des IQWiG; Anhang B, Tabelle 29.

Appetit vermindert	17 (6,6)	44 (18,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	15 (5,9)	35 (14,4)
Myalgie	21 (8,2)	40 (16,5)

- e) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (FUSION)⁷

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV [12 Wochen]
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	0 (0)
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 2 (N = 39) 32 (82,1)
	<i>Teilpopulation Genotyp 2 (ohne Zirrhose) (N = 29)</i> 26 (89,6)
	<i>Teilpopulation Genotyp 2 (mit Zirrhose) (N = 10)</i> 6 (60,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Keine Angabe von Daten	
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	
Keine Angabe von Daten	

Studienergebnisse nach Endpunkten (VALENCE)⁸

⁷ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 9 und Tabelle 15; FUSION-Studie (Phase III, therapieerfahrene HCV-Patienten mit den Genotypen 2 oder 3; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen oder über 16 Wochen).

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV [12 Wochen]
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	Keine Angabe von Daten
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren) (N = 41) 37 (90)
	<i>Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren), (ohne Zirrhose)</i> (N = 33) 30 (91)
	<i>Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren), (mit Zirrhose)</i> (N = 8) 7 (88)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Keine Angabe von Daten	
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	
Keine Angabe von Daten	

- f) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienai-
ven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infek-
tion (Genotyp 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

⁸ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 15; VALENCE-Studie (Phase III, Therapie-naive und therapieerfahrene HCV-Patienten mit den Genotypen 2 oder 3; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen).

Studienergebnisse nach Endpunkten (VALENCE)⁹

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV [24 Wochen]
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	Keine Angabe von Daten
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapienaiv) (N = 105) 98 (93)
	<i>Teilpopulation Genotyp 3 (Therapienaiv), (ohne Zirrhose) (N = 92)</i> 86 (94)
	<i>Teilpopulation Genotyp 3 (Therapienaiv), (mit Zirrhose) (N = 13)</i> 12 (92)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren) (N = 145) 112 (77)
	<i>Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren), (ohne Zirrhose) (N = 100)</i> 85 (85)
	<i>Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren), (mit Zirrhose) (N = 45)</i> 27 (60)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Keine Angabe von Daten
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	
	Keine Angabe von Daten

- g) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

⁹ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 10 und Tabelle 15; VALENCE-Studie (Phase III, Therapienaive und therapieerfahrene HCV-Patienten mit den Genotypen 2 oder 3; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen).

- h) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- i) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1 bis 6)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (PHOTON-1)¹⁰

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF+ RBV [12 Wochen therapienaive Patienten; 24 Wochen therapieerfahrene Patienten]
	Patient mit Ereignissen: n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	Keine Angabe von Daten
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 1 (Therapienaiv) (N = 114) 87 (76)
	<i>Teilpopulation Genotyp 1 (Therapienaiv), (ohne Zirrhose) (N = 109)</i> 84 (77)
	<i>Teilpopulation Genotyp 1 (Therapienaiv), (mit Zirrhose) (N = 5)</i>

¹⁰ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 15; PHOTON-Studie (Phase III, nicht randomisiert, offen, parallel, multizentrisch; therapienaive und therapieerfahrene HCV Patienten mit den Genotypen 1 (nur therapienaiv), 2 oder 3 und HIV-1-Koinfektion; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen).

	3 (60)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapienaiv) (N = 26) 23 (89)
	<i>Teilpopulation Genotyp 2 (Therapienaiv), (ohne Zirrhose) (N = 25)</i> 22 (88)
	<i>Teilpopulation Genotyp 2 (Therapienaiv), (mit Zirrhose) (N = 1)</i> 1 (100)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren) (N = 15) 14 (93)
	<i>Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren), (ohne Zirrhose) (N = 13)</i> 12 (92)
	<i>Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren), (mit Zirrhose) (N = 2)</i> 2 (100)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren) (N = 13) 12 (92)
	<i>Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren), (ohne Zirrhose) (N = 8)</i> 8 (100)
	<i>Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren), (mit Zirrhose) (N = 5)</i> 4 (80)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Keine Angabe von Daten	
Nebenwirkungen	
Keine Angabe von Daten	

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

- a) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 14.700 Patienten

- b) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 600 Patienten

- c) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Anzahl: ca. 43.500 Patienten

- d) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Anzahl: ca. 4.600 Patienten

- e) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Anzahl: ca. 2.000 Patienten

- f) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin sowie in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Anzahl: ca. 26.700 Patienten

- g) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)

Anzahl: ca. 3.100 Patienten

- h) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1 bis 6)

Anzahl: ca. 4.700 Patienten

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 Sovaldi® (Wirkstoff: Sofosbuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf

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

4. Therapiekosten

a) Genotyp 1

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive ohne Zirrhose und therapieerfahrene (mit/ohne Zirrhose) Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs-dauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungs-zyklus von 12 Wochen	84 84 12	84 84 12
	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungs-zyklus von 24 Wochen ¹¹	168 168 24	168 168 24
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Triple Therapie					
Therapie-naive ohne Zirrhose (Früh-responder) ¹²	Boceprevir +Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich	Ein Behand-lungs-zyklus von 28 Wochen	168	168
		2 x täglich		196	196
1 x wöchentlich	28	28			
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			
Therapie-naive und Therapie-erfahrene	Boceprevir +Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungs-zyklus von 48 Wochen	224 336 48	224 336 48

¹¹ Laut Fachinformation von Sovaldi® (Stand April 2014) ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z.B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin) assoziiert waren.

¹² Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 8 und 24 (Fachinformation Victrelis®, Stand März 2014).

ohne Zirrhose		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapie- erfahrene mit Zirrhose / Null- Responder	Boceprevir +Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 48 Wochen	308	308
		2 x täglich		336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			
Therapie- naive und Relaps- Patienten ¹³ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine The- rapie anspre- chen ¹⁴	Telaprevir +Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 24 Wochen	84	84
		2 x täglich		168	168
		1 x wöchentlich		24	24
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapie- erfahrene	Telaprevir +Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 48 Wochen	84	84
		2 x täglich		336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					

¹³ Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben.

¹⁴ Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 (Fachinformation Incivo®, Stand Dezember 2013).

Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast ^{15;16})	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
		1 x wöchentlich		24	24
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene ¹⁷	+Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapieerfahrene ¹⁸	+Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 72 Wochen	504	504
		1 x wöchentlich		72	72
		72 Wochen Ribavirin + Peginterferon			(in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)

¹⁵ Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800.000 I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben.

¹⁶ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollten die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

¹⁷ Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Rebetol® / Ribavirin generisch und Peginteron®: laut Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer.

¹⁸ Behandlung Therapieerfahrener / Genotyp 1 mit der Kombination Copegus® und Pegasys®: laut Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer.

Tabelle: therapienaive Patienten (mit Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Be-handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs-dauer je Be-handlung (Tage)	Behandlungs-dauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir	1 x täglich	Ein Behand-lungs-zyklus von 12 Wo-chen	84	84
	+Ribavirin	2 x täglich		84	84
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		12	12
	Sofosbuvir	1 x täglich	Ein Behand-lungs-zyklus von 24 Wo-chen ¹¹	168	168
	+Ribavirin	2 x täglich		168	168
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		24	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapiena-ive(mit Zirrhose)	+Ribavirin	2 x täglich	Ein Behand-lungs-zyklus von 48 Wochen	336	336
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive ohne Zirrhose und therapeuterfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirk-stärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurch-schnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir	400 mg	28 Tab.	84 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	420 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs
	Sofosbuvir	400 mg	28 Tab.	168 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (Früh-responder) ¹²	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2.016 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹⁹	168 Tab.	980 Tab.

¹⁹ Körpergewicht < 75 kg

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
	+ Peginterferon	(1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	12 (4) Fs	28 Fs
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2.688 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	3.696 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapienaive und Relaps-Patienten ¹³ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹⁴	Telaprevir	2.250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	2.250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast) ^{15,16}	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive ohne Zirrhose	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene ¹⁷	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	100 µg ¹⁹	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene ¹⁸	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	2.520 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	72 Fs

Tabelle: therapienaive Patienten (mit Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Therapienaive (mit Zirrhose)	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi®)	19.999,46 €	18.858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1.138,90 € ²¹]
Boceprevir (Victrelis®)	3.146,09 € ²²	3.144,29 € [1,80 € ²⁰]
Telaprevir (Incivo® 375 mg)	9.663,53 € ²²	9.661,73 € [1,80 € ²⁰]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 € (168 Stück) 259,30 € (42 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹] 212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Ribavirin	763,24 €	725,74 € [1,80 € ²⁰ ; 35,70 € ²¹]

²⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.

²¹ Rabatt nach § 130a SGB V.

²² Abgabepreis nach § 78 Absatz 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
(generisch 200 mg)		
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück) 1.147,34 € (4 Stück)	3.052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹] 1.042,82 € [1,80 € ²⁰ ; 102,72 € ²¹]
Peginterferon (PegIntron® 100 µg)	3.312,04 €	3.040,85 € [1,80 € ²⁰ ; 269,39 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive Patienten ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
-	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ¹²	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon (28 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs-woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs-woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapieerfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs-woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Relaps-Patienten ¹³ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹⁴	Telaprevir + Ribavirin +Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungs-woche 4, 12	2	89,50 €
Therapienaive	Telaprevir	Bestimmung	4 x in Behand-	4	89,50 €

(ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	+ Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	des HCV-RNA Spiegels	lungs-woche 4, 12, 24, 36		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast ^{15,16})	Ribavirin +Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungs-woche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (ohne Zirrhose); Therapieerfahrene ¹⁷	Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungs-woche 4 bzw. 12	1	89,50 €
Therapieerfahrene ¹⁸	Ribavirin +Peginterferon (72 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungs-woche 12	1	89,50 €

Tabelle: therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive (mit Zirrhose)	Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungs-woche 4	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56.576,28 €
	Ribavirin	2.069,38 €
	Peginterferon	3.052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)		
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ¹²	Boceprevir	18.865,74 €
	Ribavirin	4.933,44 €
	Peginterferon	7.147,50 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	25.154,32 €
	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir	34.587,19 €
	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive und Relaps-Patienten ¹³ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹⁴	Telaprevir	28.985,19 €
	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	28.985,19 €
	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	358,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) (niedrige Ausgangsviruslast) ^{15,16}	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Therapienaive (ohne Zirrhose)	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Therapieerfahrene ¹⁷	Ribavirin	7.257,40 €
	Peginterferon	12.163,40 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)		
Therapieerfahrene ¹⁸	Ribavirin	12.333,60 €
	Peginterferon	18.314,04 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

Tabelle: therapienaive Patienten (mit Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56.576,28 €
	Ribavirin	2.069,38 €
	Peginterferon	3.052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (mit Zirrhose)	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

b) Genotyp 2

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir +Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84 84	84 84
	Sofosbuvir +Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168 168	168 168
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23;24}	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 16 Wochen	112 16	112 16
		16 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

²³ Patienten vom Genotyp 2 und 3 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800.000 I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ geworden sind und bis Woche 16 negativ bleiben.

²⁴ Insgesamt kann eine Behandlungsdauer von 16 Wochen mit einer geringeren Ansprechwahrscheinlichkeit verbunden sein und hat ein höheres Rückfallrisiko als eine Behandlung über 24 Wochen. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden, wenn eine Abweichung von der üblichen Behandlungsdauer von 24 Wochen in Betracht gezogen wird.

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23;24}	Ribavirin + Peginterferon	800 mg (2 x 400mg) 180 µg	56 Tab. 12 Fs	224 Tab. 16 Fs
Therapienaive	Ribavirin + Peginterferon	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab. 12 Fs	672 Tab. 24 Fs
Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab. 12 Fs	1.344 Tab. 48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi®)	19.999,46 €	18.858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1.138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 € (168 Stück) 259,30 € (42 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹] 212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Ribavirin (Copegus® 400 mg)	673,14 € (56 Stück)	551,23 € [1,80 € ²⁰ ; 120,11 € ²¹]
Peginterferon	3.362,30 € (12 Stück)	3.052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
(Pegasys® 180 µg)	1.147,34 € (4 Stück)	1.042,82 € [1,80 € ²⁰ ; 102,72 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
-	Sofosbuvir + Ribavirin (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23;24}	Ribavirin + Peginterferon (16 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 16	2	89,50 €
Therapienaive	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4	1	89,50 €
Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56.576,28 €
	Ribavirin	2.069,38 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (16 Wochen)		
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23;24}	Ribavirin	2.204,92 €
	Peginterferon	4.095,16 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive	Ribavirin	3.288,96 €
	Peginterferon	6.104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene	Ribavirin	6.577,92 €
	Peginterferon	12.209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

c) Genotyp 3

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
	+Ribavirin	2 x täglich		84	84
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		12	12
	Sofosbuvir	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168	168
	+Ribavirin	2 x täglich		168	168
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		24	24
	Sofosbuvir	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
	+Ribavirin	2 x täglich		168	168
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (niedrige Aus-	Ribavirin	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus	112	112
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		16	16

gangs-viruslast) ^{23;24}		16 Wochen Ribavirin + Peginterferon	von 16 Wo- chen		
Therapienaive	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 24 Wo- chen	168	168
		1 x wöchentlich		24	24
Therapie- erfahrene	Ribavirin +Peginterferon	24 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behand- lungs-zyklus von 48 Wo- chen	336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23;24}	Ribavirin	800 mg (2 x 400mg)	56 Tab.	224 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	16 Fs
Therapienaive	Ribavirin	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	672 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Therapieerfahrene	Ribavirin	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	1.344 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi®)	19.999,46 €	18.858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 € (168 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹]
	259,30 € (42 Stück)	212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Ribavirin (Copegus® 400 mg)	673,14 € (56 Stück)	551,23 € [1,80 € ²⁰ ; 120,11 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück)	3.052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]
	1.147,34 € (4 Stück)	1.042,82 € [1,80 € ²⁰ ; 102,72 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (chCV) Infektion (Genotyp 3)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
	Sofosbuvir +Ribavirin	keine	-	-	-

	(24 Wochen)				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23;24}	Ribavirin +Peginterferon (16 Wochen)	Bestimmung des HCV- RNA Spie- gels	2 x in Behand- lungs-woche 4,16	2	89,50 €
Therapienaive	Ribavirin +Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV- RNA Spie- gels	1 x in Behand- lungs-woche 4	1	89,50 €
Therapieerfahrene	Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV- RNA Spie- gels	1 x in Behand- lungs-woche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56.576,28 €
	Ribavirin	2.069,38 €
	Peginterferon	3.052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (16 Wochen)		
Therapienaive (niedrige Aus- gangsviruslast) ^{23;24}	Ribavirin	2.204,92 €
	Peginterferon	4.095,16 €
	Zusätzlich notwendige GKV- Leistung	179,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive	Ribavirin	3.288,96 €
	Peginterferon	6.104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV- Leistung	89,50 €

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene	Ribavirin	6.577,92 €
	Peginterferon	12.209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

d) Genotyp 4

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
		1 x wöchentlich		12	12
	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168	168
		2 x täglich		168	168
		1 x wöchentlich		24	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (Früh-responder) ^{25;26}	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
		1 x wöchentlich		24	24
Therapienaive und Therapieerfahrene	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

²⁵ Patienten, die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben.

²⁶ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein als eine Behandlung über 48 Wochen. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4)

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir	400 mg	28 Tab.	84 Tab.
	+Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	420 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs
	Sofosbuvir	400 mg	28 Tab.	168 Tab.
	+Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapienaive (Früh-responder) ^{25;26}	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapie-naive, Therapie-erfahrene	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi®)	19.999,46 €	18.858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 € (168 Stück) 259,30 € (42 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹] 212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück)	3.052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (Frühresponder) ^{25;26}	Ribavirin +Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungs-woche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive, Therapieerfahrene	Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungs-woche 4 bzw.12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56.576,28 €
	Ribavirin	2.069,38 €
	Peginterferon	3.052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (Frühresponder) ^{25;26}	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive und Therapie- erfahrene	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV- Leistung	89,50 €

e) Genotyp 5 oder 6

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 5 oder 6)

Population bzw. Patien- ten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Be- handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Be- handlung (Tage)	Behandlungs- dauer pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir	1 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 12 Wo- chen	84	84
	+Ribavirin	2 x täglich		84	84
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		12	12
	Sofosbuvir	1 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 24 Wo- chen ¹¹	168	168
	+Ribavirin	2 x täglich		168	168
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		24	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive und Therapie- erfahrene	+Ribavirin	2 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 48 Wo- chen	336	336
	+Peginterferon	1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 5 oder 6)

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir	400 mg	28 Tab.	84 Tab.
	+Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	420 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs
	Sofosbuvir	400 mg	28 Tab.	168 Tab.
	+Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie-naive, Therapie-erfahrene	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi®)	19.999,46 €	18.858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1004,21 € (168 Stück) 259,30 € (42 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹] 212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück)	3.052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 5 oder 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive	Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	keine	-	-	-
Therapieerfahrene	Ribavirin +Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungs-woche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 5 oder 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56.576,28 €
	Ribavirin	2.069,38 €
	Peginterferon	3.052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
	Zusätzlich notwendige GKV- Leistung	89,50 €

f) therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion und einer HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6)

Behandlungsdauer

Tabelle: terapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion und einer HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6)

Population bzw. Pati- enten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Be- handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Be- handlung (Tage)	Behandlungs- dauer pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1,3)	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon	1 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 12 Wo- chen	84	84
		2 x täglich		84	84
		1 x wöchentlich		12	12
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1,3)	Sofosbuvir +Ribavirin +Peginterferon	1 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 24 Wo- chen ¹¹	168	168
		2 x täglich		168	168
		1 x wöchentlich		24	24
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2)	Sofosbuvir +Ribavirin	1 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 12 Wo- chen	84	84
		2 x täglich		84	84
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2 ¹¹ ,3)	Sofosbuvir +Ribavirin	1 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 24 Wo- chen	168	168
		2 x täglich		168	168
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1 bis 6)	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behand- lungs-zyklus von 48 Wo- chen	336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion und einer HIV Koinfektion (Genotypen 1-6)

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirk- stärke (mg)	Menge pro Packung (Tab- letten; Sprit- zen)	Jahresdurch- schnittsver- brauch (Tablet- ten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
HCV/HIV Koin- fektion (Genotyp 1,3)	Sofosbuvir +Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs
HCV/HIV Koin- fektion (Genotyp 1,3)	Sofosbuvir +Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
	+Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
HCV/HIV Koin- fektion (Genotyp 2)	Sofosbuvir +Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
HCV/HIV Koin- fektion (Genotyp 2 ¹¹ ,3)	Sofosbuvir +Ribavirin	400 mg 1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
HCV/HIV Koin- fektion (Genotyp 1-6)	Ribavirin	1.000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe- preis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi®)	19.999,46 €	18.858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 € (168 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹]
	259,30 € (42 Stück)	212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück)	3.052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion und einer HIV Koinfektion (Genotypen 1-6)

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1,3)	Sofosbuvir	56.576,28 €
	Ribavirin	2.069,38 €
	Peginterferon	3.052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen ¹¹)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1,3)	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €
	Peginterferon	6.104,68 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2)	Sofosbuvir	56.576,28 €
	Ribavirin	2.069,38 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2 ¹¹ ,3)	Sofosbuvir	113.152,56 €
	Ribavirin	4.111,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1 bis 6)	Ribavirin	8.222,40 €
	Peginterferon	12.209,36 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Juli 2014 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juli 2016 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sofosbuvir**

Vom 17. Juli 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. Mai 2014 (BANz AT 11.08.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sofosbuvir wie folgt ergänzt:

Sofosbuvir

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Sofosbuvir (Sovaldi[®]) 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 der Fachinformation von Sovaldi[®]).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation von Sovaldi[®]).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (NEUTRINO)¹

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV + PEG (N = 327 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	0 (0)
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 1 (N = 292) 262 (89,7)
	Teilpopulation Genotyp 1, 4, 5, 6 (ohne Zirrhose) (N = 273) 253 (92,7)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Keine Angabe von Daten	

¹ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 8, Tabelle 17, Tabelle 18; NEUTRINO-Studie (Phase III), multizentrisch, einarmig, therapie-naive HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5 oder 6; Therapieergime Sofosbuvir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa über 12 Wochen.

² SVR 12: Dauerhaftes virologisches Ansprechen, 12 Wochen nach Therapieende.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV + PEG (N = 327 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	
UE	310 (94,8)
SUE	4 (1,2)
Abbruch wegen UE	8 (2,4)
Systemorganklasse aus MedDRA; Preferred Term	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fatigue	192 (58,7)
Grippeähnliche Erkrankungen	51 (15,6)
Husten	34 (10,4)
Fieber	58 (17,7)
Reizbarkeit	42 (12,8)
Schmerz	33 (10,1)
Schüttelfrost	54 (16,5)
Dyspnoe	39 (11,9)
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzerkrankungen	118 (36,1)
Schwindelgefühl	41 (12,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	68 (20,8)
Neutropenie	54 (16,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhoe	38 (11,6)
Übelkeit	112 (34,3)
Erbrechen	39 (11,9)
Psychiatrische Erkrankungen	
Depression	31 (9,5)
Schlaflosigkeit	81 (24,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Ausschlag	59 (18,0)
Pruritus	54 (16,5)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	
Appetit vermindert	58 (17,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Arthralgie	47 (14,4)
Myalgie	45 (13,8)

b) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.



Studienergebnisse nach Endpunkten (NEUTRINO)¹

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV + PEG (N = 327 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	0 (0)
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 1 (N = 292) 262 (89,7)
	Teilpopulation Genotyp 1, 4, 5, 6 (mit Zirrhose) (N = 54) 43 (79,6)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Keine Angabe von Daten

Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)

Die Daten sind für die Gesamtpopulation bereits unter a) „In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion (Genotyp 1)“ abgebildet. Daten für die jeweiligen Teilpopulationen liegen nicht vor.

- c) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion (Genotyp 1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion (Genotyp 2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (FISSION)³:

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV (N = 70 Genotyp 2)	Kontrollgruppe PEG + RBV (N = 67 Genotyp 2)	Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	Patient mit Ereignissen n (%)	Patient mit Ereignissen n (%)	
Mortalität			
Gesamtmortalität	0 (0)	0 (0)	–
Morbidität			
SVR 24 ⁴ Responder	68 (97,1)	51 (76,1)	1,28 [1,11; 1,47]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF 36	Keine verwertbaren Daten für die Teilpopulation Genotyp 2 (therapie-naiv)		

³ Daten zu HCV-Patienten, Genotyp 2 (therapie-naiv) aus der Nutzenbewertung Sofosbuvir (A 14-05) des IQWiG; Tabelle 14.

⁴ Dauerhaftes virologisches Ansprechen, 24 Wochen nach Therapieende.



Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV (N = 70 Genotyp 2)	Kontrollgruppe PEG + RBV (N = 67 Genotyp 2)	Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	Patient mit Ereignissen n (%)	Patient mit Ereignissen n (%)	
Nebenwirkungen⁵			
UE	60 (85,7)	61 (91,0)	–
SUE	1 (1,4)	1 (1,5)	–
Abbruch wegen UE	0 (0)	8 (11,9)	–

Weitere Daten zu Nebenwirkungen aus der FISSION-Studie⁶

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF+ RBV (N = 256 Gesamtpopulation)	Kontrollgruppe PEG + RBV (N = 243 Gesamtpopulation)
Systemorganklasse aus MedDRA; Preferred Term	Patient mit Ereignissen n (%)	Patient mit Ereignissen n (%)
Gesamtrate	220 (85,9)	233 (95,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	92 (35,9)	134 (55,1)
Fieber	6 (2,3)	33 (13,6)
Grippeähnliche Erkrankungen	7 (2,7)	44 (18,1)
Reizbarkeit	25 (9,8)	40 (16,5)
Schmerz	5 (2,0)	30 (12,3)
Schüttelfrost	7 (2,7)	43 (17,7)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzkrankungen	64 (25,0)	108 (44,4)
Schwindelgefühl	27 (10,5)	33 (13,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie	20 (7,8)	28 (11,5)
Neutropenie	0 (0)	30 (12,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	23 (9,0)	42 (17,3)
Übelkeit	46 (18,0)	70 (28,8)
Psychiatrische Erkrankungen		
Depression	14 (5,5)	34 (14,0)
Schlaflosigkeit	31 (12,1)	70 (28,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Ausschlag	23 (9,0)	43 (17,7)
Pruritus	19 (7,4)	42 (17,3)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		
Appetit vermindert	17 (6,6)	44 (18,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Arthralgie	15 (5,9)	35 (14,4)
Myalgie	21 (8,2)	40 (16,5)

e) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

⁵ Insbesondere wegen des großen Unterschiedes in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen (Interventionsarm: 12 Wochen; Vergleichsarm: 24 Wochen) sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen nur qualitativ interpretierbar. Bei dem Endpunkt „Abbruch wegen UE“ handelt es sich zudem um einen subjektiven Endpunkt aus einer offenen Studie. In der Gesamtrate UE sind auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten.

⁶ Daten zu HCV-Patienten, Genotyp 2 und 3, (therapie-naiv) (Gesamtpopulation der FISSION-Studie; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen) aus der Nutzenbewertung Sofosbuvir (A 14-05) des IQWiG, Anhang B, Tabelle 29.



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (FUSION)⁷

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV [12 Wochen]
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamt mortalität	0 (0)
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 2 (N = 39) 32 (82,1)
	Teilpopulation Genotyp 2 (ohne Zirrhose) (N = 29) 26 (89,6)
	Teilpopulation Genotyp 2 (mit Zirrhose) (N = 10) 6 (60,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Angabe von Daten
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	Keine Angabe von Daten

Studienergebnisse nach Endpunkten (VALENCE)⁸

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV [12 Wochen]
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamt mortalität	Keine Angabe von Daten
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren) (N = 41) 37 (90)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren), (ohne Zirrhose) (N = 33) 30 (91)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren), (mit Zirrhose) (N = 8) 7 (88)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Angabe von Daten
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	Keine Angabe von Daten

f) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

⁷ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 9 und Tabelle 15; FUSION-Studie (Phase III, therapie-erfahrene HCV-Patienten mit den Genotypen 2 oder 3; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen oder über 16 Wochen).

⁸ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 15; VALENCE-Studie (Phase III, therapie-naive und therapie-erfahrene HCV-Patienten mit den Genotypen 2 oder 3; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen).

Studienergebnisse nach Endpunkten (VALENCE)⁹

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV [24 Wochen]
	Patient mit Ereignissen n (%)
Mortalität	
Gesamt mortalität	Keine Angabe von Daten
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapie-naiv) (N = 105) 98 (93)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapie-naiv), (ohne Zirrhose) (N = 92) 86 (94)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapie-naiv), (mit Zirrhose) (N = 13) 12 (92)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapie-erfahren) (N = 145) 112 (77)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapie-erfahren), (ohne Zirrhose) (N = 100) 85 (85)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapie-erfahren), (mit Zirrhose) (N = 45) 27 (60)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Keine Angabe von Daten
Nebenwirkungen (Gesamtpopulation)	
	Keine Angabe von Daten

- g) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- h) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- i) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapie-naiv, therapie-erfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1 bis 6)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

⁹ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 10 und Tabelle 15; VALENCE-Studie (Phase III, therapie-naive und therapie-erfahrene HCV-Patienten mit den Genotypen 2 oder 3; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen).

Studienergebnisse nach Endpunkten (PHOTON-1)¹⁰

Endpunkt	Interventionsgruppe SOF + RBV [12 Wochen therapienaive Patienten; 24 Wochen therapieerfahrene Patienten] Patient mit Ereignissen: n (%)
Mortalität	
Gesamtmortalität	Keine Angabe von Daten
Morbidität	
SVR 12 ² Responder	Teilpopulation Genotyp 1 (Therapienaiv) (N = 114) 87 (76)
	Teilpopulation Genotyp 1 (Therapienaiv), (ohne Zirrhose) (N = 109) 84 (77)
	Teilpopulation Genotyp 1 (Therapienaiv), (mit Zirrhose) (N = 5) 3 (60)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapienaiv) (N = 26) 23 (89)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapienaiv), (ohne Zirrhose) (N = 25) 22 (88)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapienaiv), (mit Zirrhose) (N = 1) 1 (100)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren) (N = 15) 14 (93)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren), (ohne Zirrhose) (N = 13) 12 (92)
	Teilpopulation Genotyp 2 (Therapieerfahren), (mit Zirrhose) (N = 2) 2 (100)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren) (N = 13) 12 (92)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren), (ohne Zirrhose) (N = 8) 8 (100)
	Teilpopulation Genotyp 3 (Therapieerfahren), (mit Zirrhose) (N = 5) 4 (80)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Keine Angabe von Daten
Nebenwirkungen	
	Keine Angabe von Daten

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

- In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)
Anzahl: ca. 14 700 Patienten
- In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)
Anzahl: ca. 600 Patienten
- In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)
Anzahl: ca. 43 500 Patienten
- In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)
Anzahl: ca. 4 600 Patienten

¹⁰ Daten zu HCV-Patienten, aus dem Assessment report zu Sovaldi (Procedure No. EMA/H/C/002798/0000), Tabelle 15; PHOTON-Studie (Phase III, nicht randomisiert, offen, parallel, multizentrisch; therapienaive und therapieerfahrene HCV-Patienten mit den Genotypen 1 (nur therapienaiv), 2 oder 3 und HIV-1-Koinfektion; Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen).



- e) In Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)
Anzahl: ca. 2 000 Patienten
- f) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin sowie in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)
Anzahl: ca. 26 700 Patienten
- g) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)
Anzahl: ca. 3 100 Patienten
- h) In Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1 bis 6)
Anzahl: ca. 4 700 Patienten

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 Sovaldi® (Wirkstoff: Sofosbuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Juli 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf

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

4. Therapiekosten

a) Genotyp 1

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive ohne Zirrhose und therapieerfahrene (mit/ohne Zirrhose) Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84 84 12	84 84 12
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168 168 24	168 168 24
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ¹²	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 28 Wochen	168 196 28	168 196 28
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			

¹¹ Laut Fachinformation von Sovaldi® (Stand April 2014) ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin) assoziiert waren.

¹² Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 8 und 24 (Fachinformation Victrelis®, Stand März 2014).



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	224 336 48	224 336 48
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapieerfahrene mit Zirrhose/Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	308 336 48	308 336 48
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive und Relaps-Patienten ¹³ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹⁴	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	84 168 24	84 168 24
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	84 336 48	84 336 48
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast) ^{15; 16}	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

¹³ Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben.¹⁴ Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 (Fachinformation Incivo®, Stand Dezember 2013).¹⁵ Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) ($\leq 800\,000$ I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben.¹⁶ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollten die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene ¹⁷	+ Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon		48	
Therapieerfahrene ¹⁸	+ Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 72 Wochen	504	504 (in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)
		72 Wochen Ribavirin + Peginterferon		72	

Tabelle: therapienaive Patienten (mit Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich 1 x wöchentlich		84 12	
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168	168
		2 x täglich 1 x wöchentlich		168 24	

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie

Therapienaive (mit Zirrhose)	+ Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon		48	48

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
		180 µg	12 Fs	12 Fs
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
		180 µg	12 Fs	24 Fs

¹⁷ Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Rebetol®/Ribavirin generisch und Pegintron®; laut Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer.¹⁸ Behandlung Therapieerfahrener/Genotyp 1 mit der Kombination Copegus® und Pegasys®; laut Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer.¹⁹ Körpergewicht < 75 kg



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ¹²	Boceprevir	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2 016 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	980 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 (4) Fs	28 Fs
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2 688 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene mit Zirrhose/Null-Responder	Boceprevir	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	3 696 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapienaive und Relaps-Patienten ¹³ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹⁴	Telaprevir	2 250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	2 250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast) ^{15, 16}	Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive ohne Zirrhose	Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene ¹⁷	Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	100 µg ¹⁹	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene ¹⁸	Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	2 520 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	72 Fs



Tabelle: therapienaive Patienten (mit Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Therapienaive (mit Zirrhose)	Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi [®])	19 999,46 €	18 858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1 138,90 € ²¹]
Boceprevir (Victrelis [®])	3 146,09 € ²²	3 144,29 € [1,80 € ²⁰]
Telaprevir (Incivo [®] 375 mg)	9 663,53 € ²²	9 661,73 € [1,80 € ²⁰]
Ribavirin (Copegus [®] 200 mg)	1 004,21 € (168 Stück) 259,30 € (42 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹] 212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Ribavirin (generisch 200 mg)	763,24 €	725,74 € [1,80 € ²⁰ ; 35,70 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys [®] 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück) 1 147,34 € (4 Stück)	3 052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹] 1 042,82 € [1,80 € ²⁰ ; 102,72 € ²¹]
Peginterferon (PegIntron [®] 100 µg)	3 312,04 €	3 040,85 € [1,80 € ²⁰ ; 269,39 € ²¹]

Stand Lauer-Steuer: 1. Juni 2014

²⁰ Rabatt nach § 130 SGB V.²¹ Rabatt nach § 130a SGB V.²² Abgabepreis nach § 78 Absatz 3a AMG in Verbindung mit § 130 b SGB V.



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive Patienten ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (chCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
-	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ¹²	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapieerfahrene mit Zirrhose/Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Relaps-Patienten ¹³ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹⁴	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 12	2	89,50 €
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	4 x in Behandlungswoche 4, 12, 24, 36	4	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast ^{15; 16})	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (ohne Zirrhose); Therapieerfahrene ¹⁷	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4 bzw. 12	1	89,50 €
Therapieerfahrene ¹⁸	Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 12	1	89,50 €

Tabelle: therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (chCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
-	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive (mit Zirrhose)	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56 576,28 €
	Ribavirin	2 069,38 €
	Peginterferon	3 052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)		
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ¹²	Boceprevir	18 865,74 €
	Ribavirin	4 933,44 €
	Peginterferon	7 147,50 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	25 154,32 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene mit Zirrhose/Null-Responder	Boceprevir	34 587,19 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive und Relaps-Patienten ¹³ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ¹⁴	Telaprevir	28 985,19 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	28 985,19 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	358,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) (niedrige Ausgangsviruslast) ^{15: 16}	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose)	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Therapieerfahrene ¹⁷	Ribavirin	7 257,40 €
	Peginterferon	12 163,40 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)		
Therapieerfahrene ¹⁸	Ribavirin	12 333,60 €
	Peginterferon	18 314,04 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

Tabelle: therapienaive Patienten (mit Zirrhose) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56 576,28 €
	Ribavirin	2 069,38 €
	Peginterferon	3 052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen ¹¹)		
	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (mit Zirrhose)	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

b) Genotyp 2

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
	Sofosbuvir + Ribavirin	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168	168
		2 x täglich		168	168



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23; 24}	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 16 Wochen	112	112
		16 Wochen Ribavirin + Peginterferon		16	16
Therapienaive	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon		24	24
Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon		48	48

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23; 24}	Ribavirin	800 mg (2 x 400mg)	56 Tab.	224 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	16 Fs
Therapienaive	Ribavirin	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	672 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapieerfahrene	Ribavirin	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	1 344 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

²³ Patienten vom Genotyp 2 und 3 mit niedriger Ausgangsviruslast (VL) ($\leq 800\,000$ I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ geworden sind und bis Woche 16 negativ bleiben.²⁴ Insgesamt kann eine Behandlungsdauer von 16 Wochen mit einer geringeren Ansprechwahrscheinlichkeit verbunden sein und hat ein höheres Rückfallrisiko als eine Behandlung über 24 Wochen. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden, wenn eine Abweichung von der üblichen Behandlungsdauer von 24 Wochen in Betracht gezogen wird.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovald [®])	19 999,46 €	18 858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1 138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus [®] 200 mg)	1 004,21 € (168 Stück) 259,30 € (42 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹] 212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Ribavirin (Copegus [®] 400 mg)	673,14 € (56 Stück)	551,23 € [1,80 € ²⁰ ; 120,11 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys [®] 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück) 1 147,34 € (4 Stück)	3 052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹] 1 042,82 € [1,80 € ²⁰ ; 102,72 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e. c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
-	Sofosbuvir + Ribavirin (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23; 24}	Ribavirin + Peginterferon (16 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 16	2	89,50 €
Therapienaive	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4	1	89,50 €
Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56 576,28 €
	Ribavirin	2 069,38 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (16 Wochen)		
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23; 24}	Ribavirin	2 204,92 €
	Peginterferon	4 095,16 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive	Ribavirin	3 288,96 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene	Ribavirin	6 577,92 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

c) Genotyp 3

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
		1 x wöchentlich		12	12
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168	168
		2 x täglich		168	168
		1 x wöchentlich		24	24
	Sofosbuvir + Ribavirin	1 x täglich 2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 168	168 168
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23, 24}	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 16 Wochen	112 16	112 16
		16 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten, Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten, Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab.	84 Tab.
			168 Tab.	420 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23, 24}	Ribavirin	800 mg (2 x 400mg)	56 Tab.	224 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	16 Fs
Therapienaive	Ribavirin	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	672 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapieerfahrene	Ribavirin	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	1 344 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi [®])	19 999,46 €	18 858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1 138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus [®] 200 mg)	1 004,21 € (168 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹]
	259,30 € (42 Stück)	212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Ribavirin (Copegus [®] 400 mg)	673,14 € (56 Stück)	551,23 € [1,80 € ²⁰ ; 120,11 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys [®] 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück)	3 052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]
	1 147,34 € (4 Stück)	1 042,82 € [1,80 € ²⁰ ; 102,72 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e. c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
	Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen)	keine	-	-	-



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e. c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23; 24}	Ribavirin + Peginterferon (16 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 16	2	89,50 €
Therapienaive	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4	1	89,50 €
Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion (Genotyp 3)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56 576,28 €
	Ribavirin	2 069,38 €
	Peginterferon	3 052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (16 Wochen)		
Therapienaive (niedrige Ausgangsviruslast) ^{23; 24}	Ribavirin	2 204,92 €
	Peginterferon	4 095,16 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive	Ribavirin	3 288,96 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene	Ribavirin	6 577,92 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €



d) Genotyp 4

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84 84 12	84 84 12
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168 168 24	168 168 24
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (Frühresponder) ^{25; 26}	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive und Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336 48	336 48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 420 Tab.
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	28 Tab. 168 Tab.	168 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapienaive (Frühresponder) ^{25; 26}	Ribavirin + Peginterferon	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab.	840 Tab.
		12 Fs	24 Fs	
Therapienaive, Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab.	1 680 Tab.
		12 Fs	48 Fs	

²⁵ Patienten, die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben.²⁶ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem höheren Rückfallrisiko verbunden sein als eine Behandlung über 48 Wochen. Bei diesen Patienten sollten die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

**Kosten:****Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi [®])	19 999,46 €	18 858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1 138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus [®] 200 mg)	1 004,21 € (168 Stück) 259,30 € (42 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹] 212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys [®] 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück)	3 052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e. c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive (Frühresponder) ^{25; 26}	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive, Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4 bzw. 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56 576,28 €
	Ribavirin	2 069,38 €
	Peginterferon	3 052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (Frühresponder) ^{25; 26}	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive und Therapieerfahrene	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	2 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

e) Genotyp 5 oder 6

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion (Genotyp 5 oder 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
		1 x wöchentlich		12	12
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	168	168
		2 x täglich		168	168
		1 x wöchentlich		24	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive und Therapieerfahrene	+ Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion (Genotyp 5 oder 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten, Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten, Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab.	84 Tab.
			168 Tab.	420 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	12 Fs
	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg 1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab.	168 Tab.
			168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapienaive, Therapieerfahrene	Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi [®])	19 999,46 €	18 858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1 138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus [®] 200 mg)	1 004,21 € (168 Stück) 259,30 € (42 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹] 212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys [®] 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück)	3 052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 5 oder 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e. c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 sowie 24 Wochen ¹¹)	keine	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapienaive	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	keine	-	-	-
Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 5 oder 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
	Sofosbuvir	56 576,28 €
	Ribavirin	2 069,38 €
	Peginterferon	3 052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €



f) Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion und einer HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6)

Behandlungsdauer:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion und einer HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1, 3)	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1, 3)	Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon	1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	12	12
		2 x täglich		168	168
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2)	Sofosbuvir + Ribavirin	1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen ¹¹	24	24
		2 x täglich		84	84
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2 ¹¹ , 3)	Sofosbuvir + Ribavirin	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	84	84
		2 x täglich		168	168
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1 bis 6)	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion und einer HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1, 3)	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg	28 Tab.	84 Tab.
		1 000 mg ¹⁹	168 Tab.	420 Tab.
	+ Peginterferon	(1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	12 Fs	12 Fs
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1, 3)	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg	28 Tab.	168 Tab.
		1 000 mg ¹⁹	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	(1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	12 Fs	24 Fs
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2)	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg	28 Tab.	84 Tab.
		1 000 mg ¹⁹	168 Tab.	420 Tab.
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2 ¹¹ , 3)	Sofosbuvir + Ribavirin	400 mg	28 Tab.	168 Tab.
		1 000 mg ¹⁹	168 Tab.	840 Tab.
		(1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])		



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1 bis 6)	Ribavirin	1 000 mg ¹⁹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sofosbuvir (Sovaldi [®])	19 999,46 €	18 858,76 € [1,80 € ²⁰ ; 1 138,90 € ²¹]
Ribavirin (Copegus [®] 200 mg)	1 004,21 € (168 Stück)	822,24 € [1,80 € ²⁰ ; 180,17 € ²¹]
	259,30 € (42 Stück)	212,45 € [1,80 € ²⁰ ; 45,05 € ²¹]
Peginterferon (Pegasys [®] 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück)	3 052,34 € [1,80 € ²⁰ ; 308,16 € ²¹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion und einer HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6)

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (12 Wochen)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1, 3)	Sofosbuvir	56 576,28 €
	Ribavirin	2 069,38 €
	Peginterferon	3 052,34 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen¹¹)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1, 3)	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2)	Sofosbuvir	56 576,28 €
	Ribavirin	2 069,38 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 2 ¹¹ , 3)	Sofosbuvir	113 152,56 €
	Ribavirin	4 111,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
HCV/HIV Koinfektion (Genotyp 1 bis 6)	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €



II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Juli 2014 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Juli 2016 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Januar 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Sofosbuvir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde zur Nutzenbewertung am 27. Juni 2014 dem G-BA übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

Anwendungsgebiet:

Sofosbuvir (Sovaldi®) 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 der Fachinformation von Sovaldi®).

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir - Gemeinsame...

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/102/>

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Sofosbuvir](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sofosbuvir
- **Handelsname:** Sovaldi®
- **Therapeutisches Gebiet:** chron. Hepatitis C
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-02-01-D-091)

- [Modul 1 \(403.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-439/Modul1.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-439/Modul1.pdf>)
- [Modul 2 \(157.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-440/Modul2.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-440/Modul2.pdf>)
- [Modul 3A \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-441/Modul3A.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-441/Modul3A.pdf>)
- [Modul 4A \(12.6 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO \(97.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-443/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-443/Unterlage%20nach%205.%20Kapitel%20A7%2017%20Abs.%201%20VerfO.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(657.2 kB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-102/2014-05-02_Info%20zur%20zVT_Sofosbuvir.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sofosbuvir (Sovaldi®)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen ist:

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

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

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

- für Genotyp 2-6 die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin (therapienaiv und therapieerfahren)

Ergänzender Hinweis zu einer möglichen Interferon-freien Therapie: Aktuell wird die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind“ nicht gesehen. Zum derzeitigen Zeitpunkt ist vor dem Hintergrund der offenen Formulierung des Anwendungsgebiets von Sofosbuvir unklar, welche Kombinationen von der Zulassung umfasst sein werden.

Stand der Information: August 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(838.7 kB, PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2014
- Mündliche Anhörung: 10.06.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Sofosbuvir - 2014-02-01-D-091*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sofosbuvir - 2014-02-01-D-091*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.06.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.06.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juni 2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

<p>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Sofosbuvir</p>
--

Stand: 22.05.2014

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	23.05.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.05.2014
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.05.2014
Biotest AG	21.05.2014
Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng)	21.05.2014
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	22.05.2014
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	22.05.2014
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.05.2014
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.05.2014
Janssen-Cilag GmbH	23.05.2014
Novartis Pharma GmbH	23.05.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	23.05.2014
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)	23.05.2014
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.05.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Gilead Sciences GmbH	Hr. Nowotsch Hr. Kandlbinder Fr. Dr. Forestier Fr. Dr. Prasad
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof. Dr. Grandt Hr. Dr. Rosien
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Kleine Fr. Dr. Fröhlich
Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng)	Hr. Dr. Mauss
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Hr. Prof. Berg Hr. Prof. Sarrazin
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Fr. Lietz Hr. Dr. Wilken
MSD SHARP & DOHME GMBH	Fr. Dr. Sahakyan Fr. Dr. Becker
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Fleischmann Hr. Dr. Biermer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hr. Dr. Rasch Fr. Orben
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)	Hr. Dr. Christensen
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Dr. Meier Hr. Nouvertné

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	23. Mai 2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Sovaldi®
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die chronische Hepatitis C ist eine potentiell tödliche virale Infektion, die zwingend behandlungsbedürftig ist</p> <p>Die chronische Hepatitis C ist eine schwerwiegende, hochinfektiöse virale Infektionskrankheit, die unbehandelt bei den betroffenen Patienten zu schweren Lebererkrankungen, Lebertransplantationen und zum Tod führen kann. Die Belastung für die betroffenen Patienten ist enorm: Sie tragen ein potentiell tödliches Virus im Körper, das sie auch durch extrahepatische Manifestationen erheblich in ihrer Leistungsfähigkeit einschränkt, und sie mit der ständigen Sorge belastet, die Menschen in ihrer Umgebung durch Ansteckung zu gefährden. Darüber hinaus drohen den Patienten im Zeitverlauf schwere Erkrankungen wie Leberfibrose, Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom (HCC). Die Elimination des Virus – ein betroffener Patient würde vermutlich sagen das 'Virus einfach nur loswerden' – ist damit das wichtigste Ziel für Patienten und Behandler.</p> <p>Die vollständige Elimination des Hepatitis C-Virus aus dem Körper wird durch die sustained virological response (SVR) nachgewiesen. SVR wird wissenschaftlich anerkannt mit Heilung gleichgesetzt und ist deshalb ein patientenrelevanter Endpunkt. Mit dem Erreichen der SVR werden leberbedingte Komplikationen, Leberkarzinome, leberbedingte Mortalität und auch die Gesamtmortalität nachweislich reduziert und die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Der therapeutische Bedarf in der Behandlung der chronischen Hepatitis C ist hoch</p> <p>Die bisherigen, Interferon-basierten Behandlungsmöglichkeiten waren stark eingeschränkt und im Wesentlichen durch niedrige Heilungsraten, eine sehr schlechte Verträglichkeit bei gleichzeitig langer Therapiedauer, und entspre-</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chend hohen Therapie-Abbruchraten gekennzeichnet. Über 50% der Patienten konnten aufgrund von Komorbiditäten und/oder der schlechten Verträglichkeit nicht behandelt werden oder sprachen auf die Therapie nicht an. Für über die Hälfte der HCV-Patienten stand damit überhaupt keine Therapie zur Verfügung.</p> <p>Der medizinische Bedarf an neuen Hepatitis C Therapien ist entsprechend hoch: Deshalb stimmen Zulassungsbehörden wie die FDA oder die EMA Studiendesigns und Zulassungsprozesse bei vielversprechenden Substanzen mit dramatisch verbesserten Eigenschaften – höhere Heilungsraten, bessere Verträglichkeit, kürzere Therapiedauer, potentiell Interferon-freie Therapie –, mit den Herstellern so ab, dass die Produkte schnell zum Patienten kommen.</p>	
<p>Sofosbuvir markiert einen Durchbruch in der Behandlung der chronischen Hepatitis C</p> <p>Sofosbuvir ist ein direkt am Hepatitis C Virus wirksamer, oraler, einmal täglich anzuwendender NS5B-Polymerase-Inhibitor, der bei deutlich verkürzter Therapiedauer über alle Genotypen hochwirksam ist. Als First-in-Class-Nukleotidanalogen greift Sofosbuvir an einer anderen Zielstruktur als die bereits verfügbaren Proteasehemmer (NS3/4A) an und unterscheidet sich im Wirkmechanismus auch von Interferon und Ribavirin.</p> <p>Mit Sofosbuvir ist erstmalig eine Interferon-freie Therapie möglich, und die klinischen Effekte stellen eine für die Versorgungssituation relevante und eine für die Patientenversorgung dramatische Verbesserung dar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die klinischen Daten zeigen, dass die Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit PEG/RBV oder RBV allein zu einer raschen virologischen Suppression und nie dagewesenen hohen Heilungsraten über alle Genotypen und Subpopulationen führt – dies sogar auch bei als	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwer behandelbar geltenden Patientenpopulationen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten, die mit Interferon-basierten Therapien nicht behandelt werden konnten, erhalten durch Sofosbuvir erstmals eine Therapiemöglichkeit.• Die Wirkung von Sofosbuvir ist herausragend: Die SVR12-Raten liegen bei den nichtvorbehandelten Patienten bei über 90% bis 97% und bei den vorbehandelten Patienten bei nahezu 80%. Dabei sind fast alle Patienten bereits nach einer einzigen Woche Behandlung virusfrei. Die Therapiedauer liegt mit überwiegend 12 Wochen deutlich unter der bisher notwendigen Behandlungsdauer von überwiegend 48 Wochen.• Darüber hinaus zeichnet sich Sofosbuvir durch ein exzellentes Verträglichkeitsprofil mit entsprechend niedrigen nebenwirkungsbedingten Abbruchraten aus: Über alle Zulassungsstudien hinweg brachen nur 0-2% aller Patienten die Therapie mit Sofosbuvir ab; in einer Placebo-kontrollierten Studie war die Abbruchrate unter Sofosbuvir sogar niedriger als unter Placebo. Dabei konnte keine einzige Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkung identifiziert werden. Einzigartig ist ebenfalls, dass es keinerlei Kontraindikationen für Sofosbuvir gibt.• Einen weiteren Vorteil stellen die hohe Resistenzbarriere und das entsprechend niedrige Risiko für die Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen dar, was bedeutet, dass auch Re-Therapien mit Sofosbuvir möglich sind.• Im Gegensatz zu den bisherigen komplexen Standardtherapien ist die Therapie unter Sofosbuvir weder Response-gesteuert noch müssen Prognosefaktoren berücksichtigt werden, so dass die Therapie bei praktisch jedem betroffenen Menschen eingesetzt werden kann und fast immer zur Heilung führt. <p>Zusammengefasst stellen die erheblichen Therapieverbesserungen, die mit</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sofosbuvir erreicht werden, sowohl Durchbruch als auch Paradigmenwechsel in der Behandlung der chronischen Hepatitis C dar.	
<p>Die US-amerikanische und europäische Zulassungsbehörde sehen Sofosbuvir als therapeutischen Durchbruch mit erheblichen Verbesserungen für Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none">• USA <p>Am 6. Dezember 2013 hat die U.S. Food and Drug Administration (FDA) Sofosbuvir in den USA zugelassen. In ihrer Pressemitteilung stellt die FDA fest, dass die Zulassung von Sofosbuvir einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der chronischen Hepatitis C darstellt. Sofosbuvir sei das dritte Arzneimittel, das die FDA im Rahmen einer sogenannten „breakthrough therapy designation“ zugelassen hat. Dies wird allein solchen Arzneimitteln zuteil, die bei schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen erhebliche Verbesserungen („substantial improvements“) gegenüber verfügbaren Therapien zeigen. Entsprechend wurde Sofosbuvir in den USA in einem beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen („priority review program“) [1].</p> <ul style="list-style-type: none">• Europäische Union <p>Am 16. Januar 2014 hat die Europäische Zulassungsbehörde EMA Sofosbuvir für die Europäische Union zugelassen. In ihrer Pressemitteilung zur CHMP-Zulassungsempfehlung vom 22. November 2013 schreibt die EMA, dass mit Sofosbuvir erstmals Interferon-frei behandelt und somit für viele Patienten ein bislang bestehender hoher medizinischer Bedarf gedeckt werden kann. Interferon-basierte Therapien seien mit potentiell schweren Nebenwirkungen assoziiert, die schwer zu managen seien und die dazu führten, dass ein beträchtlicher Anteil an Patienten bisher nicht therapiert werden könne.</p> <p>Entsprechend wurde Sofosbuvir in der Europäischen Union ebenfalls in ei-</p>	<p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nem beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen („accelerated assessment“). Die Möglichkeit der Interferon-freien Behandlung für Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine In-terferon-basierte Therapie nicht geeignet sind und bisher keine Therapieoption hatten, stellt aus Sicht der Zulassungsbehörde ein „Major Public Health Interest“ dar [2].</p>	
<p>Die bereits vorliegende Nutzenbewertung aus Frankreich leitet für alle Patienten Zusatznutzen ab und erklärt Sofosbuvir zum neuen Therapiestandard</p> <p>Haute Autorité de Santé (HAS)</p> <p>Am 16. Mai 2014 gibt die „Commission de la Transparence“ (Direction de l’Evaluation de Médicale – Nutzenbewertung), Teil der HAS, Gilead Sciences Frankreich das finale Ergebnis seiner Nutzenbewertung bekannt.</p> <p>(Das referenzierte HAS-Dokument ist eine Finalversion, die vor seiner Veröffentlichung vertraulich zu behandeln ist. Die Veröffentlichung erfolgt vor der mündlichen G-BA-Anhörung am 10. Juni 2014).</p> <p>Die „Commission“ kommt zu dem Ergebnis, dass Sofosbuvir eine wichtige Innovation von erheblichem öffentlichen Interesse darstellt. Als Gesamtergebnis vergibt die Behörde die Nutzenstufe „important“ (ASMR II) – diese bildet für die gesamte HCV-Population die zweithöchste Nutzenstufe ab; Erstattungsbeschränkungen bestehen nicht.</p> <p>Zur Erläuterung der französischen Nutzenstufen:</p> <p>Die Nutzenstufen ASMR I und ASMR II bilden den höchsten Innovationsgrad von Produkten ab; beide Stufen fokussieren auf den patientenrelevanten Endpunkt „Heilung“:</p> <ul style="list-style-type: none"> ASMR I wird für Arzneimittel vergeben, die kurzfristige und direkt lebensrettende Effekte gezeigt haben (Beispiele: Antibiotika, Insulin) 	<p>Gesamtbewertung</p> <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon + Ribavirin] hinsichtlich der Therapieeffekte auf Morbidität vor. Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin gegenüber Peginterferon plus Ribavirin zu einer signifikanten Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens führt. Dies wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen durch das Interferonfreie Therapieregime (Sofosbuvir plus Ribavirin) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ASMR II wird für Arzneimittel vergeben, die lebensrettende Effekte gezeigt haben <p>Somit hat Sofosbuvir in Frankreich mit der ASMR II-Stufe die für dieses Indikationsgebiet höchstmögliche Nutzenstufe für die gesamte HCV Population erhalten.</p> <p>Darüber hinaus hat die „Commission“ in ihrer Bewertung Sofosbuvir-basierte Regime offiziell zum neuen Therapiestandard erklärt. Sie führt hierzu aus, dass die hohen Heilungsraten, unabhängig vom Virustyp und dem Stadium der fortgeschrittenen Lebererkrankung, sowie das gute Nebenwirkungsprofil diesen Schritt notwendig machen [3].</p>	<p>Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor für die relevante Teilpopulation vor. In der Studie traten in der relevante Teilpopulation keine Todesfälle auf.</p> <p>Des Weiteren liegen zu den folgenden Patientengruppen nicht kontrollierte (einarmige) Studien vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin) Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6)
<p>Schottisches Bewertungsinstitut SMC empfiehlt britischem „National Health Service“ (NHS) die Erstattung von Sofosbuvir in allen Genotypen 1-6</p> <p>Scottish Medicines Consortium (SMC)</p> <p>Am 9. Mai 2014 gibt das schottische SMC Gilead Sciences UK das finale Ergebnis seiner Nutzenbewertung („Cost-Effectiveness“) bekannt.</p> <p>Das SMC bewertet Sofosbuvir als innovatives Arzneimittel. Aufgrund der herausragenden Effekte erreicht Sofosbuvir das für das britische Erstattungssystem relevante Ergebnis „Kosteneffektivität“.</p> <p><i>(Das SMC-Dokument darf vor seiner Veröffentlichung im Juni nicht referenziert werden.)</i></p>	
<p>Deutsche Fachgesellschaften erklären vor Überarbeitung der Leitlinie Sofosbuvir zum neuen Therapiestandard</p> <p>Hepatologische Arbeitsgruppe des Berufsverbandes der niedergelassenen Gastroenterologen (BNG)</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 28. Januar 2014, also eine Woche nach Zulassung von Sofosbuvir, veröffentlichte die hepatologische Arbeitsgruppe des Berufsverbandes der niedergelassenen Gastroenterologen (BNG) eine „Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir“. Darin wird die Sofosbuvir-basierte Therapie für alle Genotypen empfohlen. Zusätzlich wird von der früheren Triple-Therapie ab sofort abgeraten: „In der Praxis sollte allerdings mit der Einführung von Sofosbuvir eine Triple-Therapie mit den Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir wegen der geringeren Effektivität und höheren Toxizität nicht mehr eingesetzt werden“ [4].</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)</p> <p>Am 28. März 2014 hat die DGVS eine aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C veröffentlicht. Darin wird die Sofosbuvir-basierte Therapie ebenfalls für alle Genotypen empfohlen [5].</p>	<p>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.</p> <p>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).</p>
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kann lediglich für eine kleine Patientenpopulation einen Zusatznutzen von Sofosbuvir feststellen, aber dessen Nutzen-Ausmaß nicht berechnen</p> <p>Am 2. Mai 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den IQWiG-Bericht zur frühen Nutzenbewertung von Sofosbuvir im Internet veröffentlicht und damit das Stellungnahme-Verfahren eröffnet. Das IQWiG bewertet Sofosbuvir wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aufgrund rein methodischer Aspekte wurde für die Daten zu über 90% der betroffenen Patienten (Genotyp 1, 3 bis 6, HIV-Koinfiziert)	<p>Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Sofosbuvir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 16 bis 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression¹. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der</p>

¹European Assessment report Sovaldi®, 21 November 2013, S. 10

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine Nutzenbewertung durchgeführt, weshalb der Zusatznutzen dort als „nicht belegt“ gilt.</p> <p>Hintergrund: Der Hersteller habe aufgrund einer nicht systematischen Literaturrecherche keine geeigneten Vergleiche vorgelegt; darüber hinaus seien die Effekte auf die SVR (außer bei Genotyp 4) nicht dramatisch, weshalb die vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche nicht zur Nutzenableitung verwendbar seien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die Interferonungeeignet sind und denen keine Therapieoption zur Verfügung steht, seien aufgrund methodischer Aspekte ebenfalls nicht bewertbar; der Hersteller habe keine geeigneten Vergleiche zur Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ vorgelegt. • Für etwa 10% der Patienten (therapienaiv, Genotyp 2) führt das IQWiG zwar eine Nutzenbewertung durch, leitet aufgrund rein methodischer Aspekte jedoch nur für den Endpunkt SVR und nicht für die Nebenwirkungen einen Zusatznutzen ab; der Zusatznutzen für die SVR sei nicht quantifizierbar, weil SVR nicht als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert werde und deshalb nicht mit „Heilung“ gleichzusetzen sei. <p>Das IQWiG-Bewertungsergebnis mag vor dem Hintergrund der IQWiG-Methodik zwar nachvollziehbar und in gewisser Weise nicht überraschend sein, ist jedoch trotzdem enttäuschend: Als Sprunginnovation durchläuft Sofosbuvir sowohl in den USA als auch in der Europäischen Union erfolgreich ein beschleunigtes Zulassungsverfahren. Die beiden größten Zulassungsbehörden der Welt sowie andere große und etablierte europäische Institute bewerten die klinischen Daten von Sofosbuvir als Durchbruch in der HCV-Therapie mit erheblichen Verbesserungen für die Patienten. Sofosbuvir deckt einen hohen therapeutischen Bedarf und führt direkt zu einem Paradigmenwechsel in der HCV-Therapie: Sofosbuvir-basierte Therapien werden umge-</p>	<p>Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA - in Übereinstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden einarmigen Studien unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches als verwertbare Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hend als neuer Therapiestandard definiert.</p> <p>Sofosbuvir ist damit Sonderfall: Sofosbuvir hat im gesamten Studienprogramm konsistent dramatische Effekte und Verbesserungen aufgezeigt, die keinen Zweifel an der herausragenden Wirksamkeit und Verträglichkeit des Produktes lassen.</p>	<p>SVR zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit den vorliegenden einarmigen Studien der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Therapie- regime von Sofosbuvir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.</p>
<p>Dramatische Effekte haben Auswirkungen auf die klinische Prüfung und die Zulassungsbedingungen</p> <p>Vor dem Hintergrund des hohen medizinischen Bedarfs einerseits und der sehr hohen Innovationsgrads der Substanz andererseits hat sich das klinische Entwicklungsprogramm in Absprache mit den Zulassungsbehörden und medizinischen Experten verändert:</p> <p>Auslöser waren die kontrollierten Phase 2-Studien mit Sofosbuvir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin, in denen erstmals die extremen Effekte im Vergleich zur damaligen Standardtherapie gezeigt wurden. Beispielsweise stiegen beim Genotyp 1 die SVR-Heilungsraten von 50% auf über 90%, und beim Genotyp 2 von 70% auf nahezu 100% an. Gleichzeitig gab es keine Hinweise auf Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen; darüber hinaus war die Therapiedauer mit 12 Wochen erheblich kürzer als bei der 24-, resp. 48-wöchigen Vergleichstherapien. Und erstmals konnte auf Interferon verzichtet werden.</p> <p>Diese Studienergebnisse wurden von Gilead mit medizinischen Experten diskutiert, um das Phase 3 Studienprogramm für Sofosbuvir vorzubereiten. Die Experten kamen zu der Einschätzung, dass weitere klassische Vergleichsstudien vor dem Hintergrund derart großer therapeutischer Unterschiede zwischen Prüfmedikation und Vergleichsarm, und den damit verbundenen vorhersehbaren praktischen und wissenschaftlicher Problemen bei der Studiendurchführung und Auswertung, aus wissenschaftlicher Sicht weder sinnvoll noch notwendig sind. Die weiteren Diskussionen mit den Zulas-</p>	<p>Die Sofosbuvir-haltigen Regime führen zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime) oder es besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime) gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.</p> <p>Insgesamt wird der Zusatznutzen als gering bewertet. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wird insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Sofosbuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schwe-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sungsbehörden stützen klar diese Einschätzung.</p> <p>Folgende Punkte sind bei dem „Sonderfall“ Sofosbuvir zu bedenken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnissicherheit: Bei derart dramatischen Effekten wie bei Sofosbuvir bringt eine Replikation der Phase II Studien keinen zusätzlichen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn; eine Erhöhung der Ergebnissicherheit ist mit einer weiteren kontrollierten Studie zwar theoretisch möglich, aufgrund der Effekte aber nicht mehr notwendig. • Randomisierung: Die dramatischen Effekte von Sofosbuvir sind gleichzusetzen mit Ergebnissicherheit, was bedeutet, dass es keine Unsicherheit darüber gibt, welche der gegenübergestellten Therapien besser ist. Ein wissenschaftliches Grundprinzip, auch Equipoise genannt, beschreibt in diesem Zusammenhang, dass sich die randomisierte Zuweisung von Patienten in Studienarme nur dann rechtfertigen lässt, wenn die Effekte der Intervention unsicher sind. • Verblindung: Eine Verblindung wäre schwierig, da die auftretenden Nebenwirkungen im Interferon-Arm zu einer "klinischen" Entblindung führen. Zudem hätte der notwendige Vergleich einer Injektion mit einer oralen Darreichungsform nur unter großem Aufwand verblindet werden können (Double-Dummy-Design). • Rekrutierung: Da Patienten vor Eintritt in eine Studie im Sinne eines "Informed Consent" zu beiden Therapien informiert werden, ist bei derartigen Unterschieden zwischen Intervention und Kontrollarm mit allgemeinen Schwierigkeiten bei der Rekrutierung und hohen Abbruchraten im Kontrollarm zu rechnen, was die Studienergebnisse verzerrt. • Verzögerung der Zulassung: Eine kontrollierte Studie hätte aufgrund der längeren Behandlungszeit im Kontrollarm sehr viel länger gedauert. Die Studie hätte mindestens 48 Wochen laufen müssen. Der Zugang zu einer wichtigen Innovation in einem Bereich mit hohem the- 	<p>regrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.</p> <p>Für die Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ therapie-naive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa) ▪ therapie-naive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6) <p>liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapeutischen Bedarf hätte sich daher erheblich verzögert. Die beschleunigten Zulassungsverfahren in Europa und den USA untermauern die Notwendigkeit des schnellen Patientenzugangs zu Sofosbuvir. Darüber hinaus erlaubt die EMA-Leitlinie die Durchführung einarmiger Studien in bestimmten Situationen, z.B. bei dramatischen Effekten.</p> <p>Mit den Zulassungsbehörden wurde vor diesem Hintergrund abgestimmt, dass direkt vergleichende Studien mit den Standardtherapien nicht mehr sinnvoll umsetzbar und aufgrund der dramatischen Effekte unnötig sind, so dass für Patienten mit Genotyp 1,4,5,6 eine einarmige Studie durchgeführt wurde.</p>	
<p>Die Nutzenbewertung steht in einem Dilemma zwischen dem generellen Wunsch nach einer „theoretisch bestmöglichen Evidenz“ und der Notwendigkeit einer wissenschaftlich fundierten Bewertung bei dem Vorliegen dramatischer Effekte auf Basis der vorliegenden „bestverfügbaren Evidenz“.</p> <p>Das AMNOG-Gesetz wurde mit dem Ziel erlassen, im Sinne der Patienten und Kostenträger die „Spreu vom Weizen“ zu trennen, soll heißen, die wirklichen Innovationen von so genannten Me-too-Präparaten oder nur geringen Verbesserungen zu unterscheiden. Im vorliegenden Fall liegt sogar eine Sprunginnovation vor, die einen therapeutischen Durchbruch in der Behandlung der Hepatitis C bedeutet.</p> <p>Gerade für eine Sprunginnovation muss die frühe Nutzenbewertung daher in der Lage sein, einen den therapeutischen Effekten entsprechenden Zusatznutzen abzuleiten und zu quantifizieren. Daher stellt sich für den Nutzenbewertungsprozess von Sofosbuvir insbesondere die Frage, wie die Nutzenbewertung auf Basis der vorliegenden und damit bestverfügbaren Evidenz ihrer Aufgabe gerecht werden kann.</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen, sowie dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erstellten Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung getroffen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend des IQWiG-Methodenpapiers sind die Standards der evidenzbasierten Medizin (EbM) darauf ausgerichtet, bei Vergleichen, bei denen auf den ersten Blick nicht erkennbar ist, welche Alternative Vorteile bietet, eine zuverlässige Aussage zu einem erwarteten Patientennutzen zu geben. Je kleiner die zu erwartenden Unterschiede zwischen zwei Alternativen sind, umso verlässlichere Studien sind nötig, um hinreichend sicher sein zu können, dass ein beobachteter Unterschied nicht auf einem Zufall oder auf Messfehlern beruht. Die Verlässlichkeit von Studienergebnissen und damit die Ergebnissicherheit zu überprüfen, ist medizinisch-wissenschaftlich notwendig und richtig. Laut Methodenpapier geht das IQWiG selbst davon aus, dass es in der Regel mit solchen Vergleichen beauftragt werden wird, bei denen nicht auf den ersten Blick zu erkennen ist, welche Alternative Vorteile bietet. Die Methodik des IQWiG ist also primär darauf ausgerichtet, die Zuverlässigkeit von Ergebnissen bei kleinen Unterschieden mit präzisen Methoden zu messen.</p> <p>Bei Sofosbuvir ist die Situation aber genau eine andere. Die überragenden Effekte von Sofosbuvir, die im Rahmen des Studienprogramms an über 3.000 Patienten konsistent gezeigt und gemessen wurden, lassen keinen Zweifel daran, dass die Therapie mit Sofosbuvir die erheblich überlegene Therapie ist. Die Größe der aufgezeigten Effekte ist von einem solchen Ausmaß, dass die Ergebnissicherheit per se gegeben ist. Selbst unter der Annahme, dass die Ergebnisse ein gewisses Verzerrungspotenzial aufgrund der Studiendesigns aufweisen, bleibt der Effekt nach Abzug einer solchen „Toleranzgrenze“ klar und eindeutig. Hinzukommt, dass diese Effekte nicht nur statistisch dramatisch, sondern für die Versorgungsrealität auch höchst relevant sind. Sofosbuvir hat seit der Einführung im Januar 2014 in der Versorgung von HCV-Patienten bereits jetzt einen Paradigmenwechsel verursacht. Insofern ist es nun wichtig, dass der G-BA die Diskussionspunkte aufnimmt und zu einem für Patienten und Ärzte nachvollziehbaren Ergebnis führt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die verfügbare Evidenz von Sofosbuvir erlaubt in allen Genotypen und Subpopulationen eine Nutzenableitung, die quantifizierbar und ergebnissicher ist</p> <p>Das IQWiG räumt in seinem Methodenpapier ein, dass Ergebnissicherheit auch von der Erkrankung und der Effektgröße der Intervention determiniert wird, und spricht in diesem Zusammenhang von dramatischen Effekten. Kämen diese in der Medizin vor – was für die heutige Zeit als sehr selten angenommen wird – dann sieht das Methodenpapier die Möglichkeit vor, „historische“ (nicht adjustierte, indirekte) Vergleiche zur Nutzenableitung anzuerkennen.</p> <p>Verglichen mit bisherigen Therapieoptionen zeigt Sofosbuvir eine große Verbesserung in Bezug auf Viruselimination, Verträglichkeit und Therapiedauer sowie die Einfachheit in der Anwendung und beeinflusst somit die patientenrelevanten Endpunkte Heilung (nachgewiesen durch SVR), schwere Nebenwirkungen und Krankheitsdauer für alle Genotypen dramatisch. Darüber hinaus ermöglicht Sofosbuvir bei allen Genotypen eine Interferon-freie Therapie und ist somit die erste Therapieoption für Patienten, die Interferon-ungeeignet sind. Insofern ist es aus Sicht von Gilead völlig gerechtfertigt, von dramatischen Effekten auszugehen und historische Vergleiche vorzulegen, um den Vorgaben der Nutzenbewertung bestmöglich zu entsprechen.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon + Ribavirin] hinsichtlich der Therapieeffekte auf Morbidität vor. Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin gegenüber Peginterferon plus Ribavirin zu einer signifikanten Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens führt. Dies wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen durch das Interferon-freie Therapieregime (Sofosbuvir plus Ribavirin) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.</p>
<p>Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind in ihren Ergebnissen robust</p> <p>Das IQWiG hat die indirekten Vergleiche aus formal-methodischen Gründen nicht anerkannt und von daher für mehr als 90% der Patienten keine Nutzenbewertung durchgeführt. Die Kritik des IQWiG war, dass im Nutzendossier die Literaturrecherche im Vergleichsarm auf randomisierte kontrollierte Studien beschränkt war. Diese Kritik mag rein methodisch berechtigt sein, allerdings ist bei einer derart umfangreichen Anzahl an randomisierten klinischen Studien, die qualitativ hochwertig sind und große Fallzahlen umfassen, mehr</p>	<p>Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor für die relevante Teilpopulation vor. In der Studie traten in der relevante Teilpopulation keine Todesfälle auf.</p> <p>Des Weiteren liegen zu den folgenden Patientengruppen nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als fraglich, ob das Ergebnis durch die Aufnahme weiterer nicht kontrollierter Studien relevant verändert und seine Validität verbessert würde.</p> <p>Die mit der vorliegender Stellungnahme eingereichten, um nicht kontrollierte Daten erweiterte Datenanalysen, bestätigen nicht nur vollumfänglich die im Dossier vorgelegten Ergebnisse der historischen Vergleiche, sondern zeigen eher noch bessere Resultate zu Gunsten von Sofosbuvir. Auch vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität, die seit Jahren unverändert und Patienten und Ärzten gut bekannt ist, sind die Ergebnisse der vorgelegten Vergleiche als robust anzusehen. Selbst bei Annahme einer methodischen „Unschärfe“ durch die indirekten Vergleiche und damit einem berechtigten Abzug einer gewissen „Toleranzgrenze“, bleiben die Ergebnisse stabil. Eine Skalierung der Nutzenableitung, die bei Produkten mit geringen Unterschieden durch die Anwendung der präzisen Methoden dann zu Nutzenableitungen wie z.B. „beträchtlich“ führt, kann für Sofosbuvir nicht passen. Der Zusatznutzen von Sofosbuvir muss auf Basis der Effekte SVR, Nebenwirkungen und Therapie-dauer im Bereich „erheblich“ liegen. Eine Bewertung der vorgelegten Daten mit valider Ableitung eines Zusatznutzens ist durchaus möglich.</p>	<p>kontrollierte (einarmige) Studien vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) ▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin) ▪ Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6)
<p>Allein schon auf Basis der IQWiG-Berechnungen können die SVR-Effekte als dramatisch bezeichnet werden</p> <p>Grundsätzlich akzeptiert das IQWiG nicht adjustierte indirekte Vergleiche dann, wenn die Studienergebnisse als dramatisch einzuordnen sind. Diese Einschätzung des IQWiG basiert auf der indikationsunspezifischen, rein normativen Festlegung, dass ein Effekt nur dann als dramatisch einzuordnen ist, wenn der Effektschätzer, berechnet als relatives Risiko, den Faktor 10 übersteigt, obwohl die zugrundeliegende Referenz beschreibt, dass ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 nicht mehr plausibel allein durch Störgrößen einflüsse erklärt werden könne. Zudem schreibt das IQWiG: „Diese Größenordnung dient dem Institut als Orientierung und bedeutet keine starre</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grenze“. Gleichwohl legt das IQWiG hier den Faktor 10 an, und sieht einen dramatischen Effekt entsprechend bei Sofosbuvir als nicht gegeben (außer bei Genotyp 4).</p> <p>Das IQWiG konstatiert im Methodenpapier folgendes: „Wenn zwei Läufer in einem fairen Rennen mit großem Abstand über die Ziellinie gehen, braucht man keine Uhr, um den Sieger zu erkennen.“ Der aktuelle Weltrekord über 100 m liegt bei knapp 10 Sekunden. Die Festlegung des IQWiG würde bedeuten, dass eine Verbesserung nur dann dramatisch ist, wenn ein Läufer nach 1 Sekunde ins Ziel käme. Ein Läufer, der nach 2 Sekunden anstelle von 10 Sekunden das Ziel erreicht, hätte den Weltrekord nach IQWiG-Festlegung nicht dramatisch verbessert.</p> <p>Der IQWiG-Berechnung folgend, wäre der Sofosbuvir-Effekt allein beim patientenrelevanten Endpunkt SVR in seinem schlechtesten Wert „3-fach“ besser als der Vergleich und in seinem besten Wert „31-fach“ besser als der Vergleich (dieser Wert errechnet sich aus neuen Daten für HIV-Koinfizierte Patienten des Genotyps 1, die mit dieser Stellungnahme neu eingereicht werden).</p> <p>Überträgt man nun diese Rechenergebnisse spielerisch auf das gewählte Läufer-Beispiel des IQWiG, dann hätte Sofosbuvir beim Genotyp 1 naiv nicht nach 10 Sekunden, sondern bereits nach 3,3 Sekunden das Ziel erreicht, beim Genotyp 1 naiv mit Zirrhose mit 1,25 Sekunden und bei HIV-Koinfizierten des Genotyps 1 erreicht Sofosbuvir das Ziel bereits nach 0,3 Sekunden.</p> <p>Insofern ist hier die Frage zu stellen, ob die rein normative und nicht indikationsspezifische Festlegung des IQWiG die besonderen Gegebenheiten der Hepatitis-Erkrankung und den Leidensweg der betroffenen Patienten richtig</p>	<p>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).</p> <p>Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Sofosbuvir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 16 bis 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression². Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen</p>

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

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>widerspiegelt. Aus der Versorgungssituation heraus betrachtet sind die Sofosbuvir-Ergebnisse in jeder Hinsicht als dramatisch zu bezeichnen. Selbst nach Abzug einer „Toleranzgrenze“ bleiben die Effekte unstrittig sichtbar und können von daher als ergebnissicher und quantifizierbar eingestuft werden.</p> <p>Patienten, die Interferon-ungeeignet sind und denen vor der Zulassung von Sofosbuvir keine Therapieoption zur Verfügung stand, können allgemein und insbesondere mit dieser Methode nicht berechnet werden. Es obliegt nunmehr dem G-BA, in Bezug auf die dramatischen SVR-Effekte eine Wertentscheidung zu treffen.</p> <p>In Bezug auf die Quantifizierung hat der G-BA 2012 in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen für die Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir darauf hingewiesen, dass SVR patientenrelevant ist. Vor diesem Hintergrund müsste die Nutzenableitung auf Basis des SVR zu einem quantifizierten Zusatznutzen führen.</p>	<p>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 - in Übereinstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden einarmigen Studien unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches als verwertbare Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit den vorliegenden einarmigen Studien der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Therapieregime von Sofosbuvir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser</p>
<p>Die Verbesserung der Nebenwirkungen und die Verkürzung der Therapiedauer sind versorgungsrelevant und müssen in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden</p> <p>Für ca. 10% der Patienten lag eine den methodischen Anforderungen des IQWiG entsprechende randomisierte kontrollierte Studie (FISSION) vor – diese hat das IQWiG bewertet. Und genau durch diese Bewertung hat das IQWiG eindrücklich aufgezeigt, an welche Grenzen die Umsetzung der IQWiG-Methodik bei Produkten mit dramatischen Effekten stößt.</p> <p>Beispielsweise wurde in der FISSION-Studie die Randomisierung beeinträchtigt, weil Patienten den Kontrollarm mit Interferon-basierter Therapie in hoher Anzahl verlassen hatten, und dies mit einem hohen Verzerrungspotenzial der eigentlich als verzerrungsfrei anzusehenden Endpunkte einhergeht. Mit statistischen Tests konnte dann für den Endpunkt SVR festgestellt werden, dass er nicht verzerrt ist.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bewertung der Nebenwirkungen war aus Sicht des IQWiG wegen der unterschiedlichen Therapiedauer nicht möglich. Unterschiedliche Therapiezeiträume mögen methodische Herausforderungen darstellen, diese dürfen aber nicht dazu führen, dass die erhebliche Verkürzung einer Therapie, die mit eindrücklich geringeren Nebenwirkungen einhergeht, zum Nachteil in der Nutzenbewertung führt. Ganz im Gegenteil müssen bei einer zeitlich begrenzten Therapie die jeweils vorgeschriebenen Behandlungszeiträume miteinander verglichen werden, da genau diese Zeiträume die Patientenrealität widerspiegeln.</p> <p>Die Bewertung der Fission-Studie, die randomisiert und kontrolliert ist, zeigt nur zu deutlich, dass die Methodik bei Vergleichen von Produkten mit solch großen Unterschieden an ihre Grenzen stößt. Theoretisch kann man vermutlich Studienkonzepte finden, die den Kriterien des IQWiG entsprechen würden. Der zusätzliche Erkenntnisgewinn ist bei dramatischen Effekten jedoch gering; zudem würden Patienten sich an einer solchen Studie überhaupt nur in der Hoffnung auf Sofosbuvir beteiligen und bei der – aufgrund der Nebenwirkungen – schnell sichtbaren Randomisierung in den Vergleichsarm direkt abbrechen.</p>	<p>Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.</p> <p>Die Sofosbuvir-haltigen Regime führen zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime) oder es besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime) gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.</p> <p>Insgesamt wird der Zusatznutzen als gering bewertet. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wird insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Sofosbuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.</p> <p>Für die Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)
<p>Patienten, die Interferon-ungeeignet sind und mit Sofosbuvir eine neue Therapieoption erhalten, sind eindeutig bewertbar</p> <p>Sowohl die amerikanische Zulassungsbehörde FDA als auch die europäische EMA sehen die Tatsache, dass bisher nicht behandelbaren Patienten jetzt endlich eine Therapieoption mit hohen Heilungsraten zur Verfügung steht, als sehr relevante therapeutische Verbesserung an. Die oben bereits erwähnten Nutzenbewertungen in Frankreich und Schottland sowie die Fachgesellschaften in Deutschland folgen dieser Haltung.</p> <p>Das IQWiG hat aus formalen Gründen keine Bewertung für diese Patienten vorgenommen. Kritisiert wurde, dass der Hersteller keine Vergleiche zur</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ vorgelegt habe. Unter Best Supportive Care (BSC) versteht man in der Hepatitis C Therapie rein symptomlindernde Maßnahmen. Da es bei der chronischen Hepatitis C keine spontane Ausheilung gibt, ist eine Heilung der chronischen Hepatitis C ohne antivirale Intervention schlichtweg nicht möglich; folglich kann ohne antivirale Intervention, also im BSC-Arm, auch keine SVR erreicht werden.</p> <p>Von daher ist ein virologischer Vergleich zwischen Sofosbuvir und BSC wissenschaftlich irrelevant, da die SVR-Rate unter BSC stets und immer bei 0% liegen wird. Dem potentiell positiven Einfluss einer BSC auf die HCV-Symptomatik stehen potentielle Nebenwirkungen gegenüber. Und da es schlussendlich um die Heilung der HCV-Infektion geht, wäre selbst ein günstigeres Nebenwirkungsprofil unter BSC irrelevant, da Nebenwirkungen für eine Heilung in Kauf genommen werden würden. Ein Vergleich zwischen Sofosbuvir und BSC ist somit sowohl virologisch als auch im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil nutzlos.</p> <p>Auch hier obliegt es nun dem G-BA, die Versorgungsrelevanz für diese Patienten entsprechend zu bewerten. Patienten, die mit einer Sofosbuvir- Therapie den größten Zusatznutzen erhalten, müssen von der Nutzenbewertung erfasst sein. Es kann nicht sein, dass rein methodische und formale Kritiken über dem tatsächlichen Nutzen der Therapie und der Versorgungsrelevanz stehen.</p>	<ul style="list-style-type: none">▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa)▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6) <p>liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p>
<p>Zusammenfassung und Ergebnisableitung</p> <p>Mit Sofosbuvir werden erhebliche (oder auch „dramatische“) Therapieverbesserungen erreicht, die für die Versorgungsrealität von größter Relevanz sind. Die Verfügbarkeit von Sofosbuvir stellt einen Durchbruch und Paradigmenwechsel in der Behandlung der Hepatitis C dar.</p> <p>Mit Sofosbuvir steht fast allen betroffenen Patienten eine sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die unabhängig vom Genotyp und vom Be-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handlungsstatus, selbst bei schwer zu behandelnden Patienten, in meist 12 Wochen sehr hohe Heilungsraten erzielt und das Virus vollständig aus dem Körper des Patienten eliminiert.</p> <p>Bei der Durchführung der Nutzenbewertung lässt sich der G-BA vom IQWiG methodisch-wissenschaftlich unterstützen. Angesichts der methodisch festgelegten Vorgehensweise des IQWiG ist es nicht überraschend, dass das IQWiG die Sprunginnovation Sofosbuvir nicht entsprechend bewertet hat. Das IQWiG bewertet im Sinne einer „theoretisch bestmöglichen Evidenz“, um möglichst präzise Instrumente zur Einschätzung der Verlässlichkeit von Ergebnissen nutzen zu können. Liegen entsprechende formale Voraussetzungen nicht vor, kann der Zusatznutzen nach dieser Methodik auch nicht abgeleitet werden.</p> <p>Bei einer Sprunginnovation wie Sofosbuvir, deren Innovationsgrad, Versorgungsrelevanz und Patientennutzen nach hohen wissenschaftlichen Kriterien absolut unstrittig ist, und auf die die Patienten und Ärzte seit geraumer Zeit gewartet haben, ist die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die vorgelegten Daten ermöglichen sowohl eine Bewertung nach hohen wissenschaftlichen Standards mit hoher Ergebnissicherheit, als auch die eindeutige und quantifizierte Ableitung eines Zusatznutzens für alle Patienten mit chronischer Hepatitis C.</p> <p>Der Nutzenbericht, der Sofosbuvir aufgrund rein formal-methodischer Aspekte „keinen Zusatznutzen“ bescheinigt, findet sich im Internet. Die methodischen Kritikpunkte sind komplex und vielfach unverständlich – was bleibt, ist schlussendlich nur die Aussage „kein Zusatznutzen“. Und dies kann von vielen Menschen nicht richtig eingeordnet und verstanden werden.</p> <p>Vor kurzem erreichte uns ein Fax eines besorgten und verunsicherten Arztes, der uns um Hilfe bat. Er hatte bei der AOK einen Antrag auf Kostenübernah-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>me für Sofosbuvir für einen vorbehandelten Genotyp 3 Patienten mit beginnender Zirrhose eingereicht (obwohl er dies nicht hätte tun müssen, und obwohl die Krankenkasse keine solchen Genehmigungen erteilen kann). Die Antwort der Kasse ist daher umso Besorgnis erregender. Sie schreibt, dass auf Basis der IQWiG-Nutzenbewertung lediglich für nicht vorbehandelte Patienten des Genotyps 2 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt wurde. Die Therapie für andere Genotypen werde deshalb von der AOK als „unwirtschaftlich“ angesehen.</p> <p>Dass dieses Schreiben inhaltlich nicht haltbar ist, ändert zunächst nichts an der Situation des betroffenen Patienten, dem eine Therapie mit Sofosbuvir vorenthalten wird. Der betroffene Arzt sieht sich mit einem drohenden Regress konfrontiert. Dass er alle juristischen Hintergründe und damit die Haltlosigkeit des AOK-Schreibens überblickt, kann man von ihm nicht erwarten.</p> <p>Der G-BA hat nun die Aufgabe, über den Zusatznutzen von Sofosbuvir zu entscheiden. Wir bitten den G-BA, die vorgelegten Daten, welche mit einer sehr hohen Ergebnissicherheit eine Bewertung nach hohen wissenschaftlichen Standards ermöglichen, sowie die Ergebnisse aus dem Anhörungsprozess dabei zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 46 oben	<p><u>Kritikpunkt des IQWiG:</u> Die Recherche zur Vergleichstherapie für nicht adjustierte indirekte Vergleiche („historische Vergleiche“) ist methodisch inadäquat, da sich die zugrunde liegende Datenbasis für die zu vergleichenden Behandlungen systematisch unterscheidet.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG zu Sofosbuvir [6] ist ein zentraler Kritikpunkt, dass die vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet seien. Die inhaltliche Unvollständigkeit wird damit begründet, dass für Sofosbuvir auch einarmige Studien in die nicht adjustierten Vergleiche einbezogen wurden, die Recherche für die Vergleichstherapie jedoch auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschränkt wurde und als alleinige Begründung angegeben war, dass die Trefferzahl reduziert werden sollte. Damit unterscheidet sich die zugrunde liegende Datenbasis systematisch.</p> <p>GILEAD ist bewusst, dass sich die Vergleiche systematisch unterscheiden. Gleichwohl sollte aber die Aussagekraft der Ergebnisse für die Nutzenbewertung eher entscheidend sein. Nach Ansicht von GILEAD ist die gewählte Vorgehensweise zweckmäßig und geeignet, um eine inhaltliche Bewertung der vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung durchführen zu können.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Im Folgenden wird erläutert, wie GILEAD vorgegangen ist:</u> Zur Identifizierung von Studien zur Vergleichstherapie (Triple-Therapie bzw. PEG + RBV) wurde zunächst eine orientierende bibliografische Recherche ohne Einschränkung auf einen bestimmten Studientyp durchgeführt. Diese Recherche ergab insgesamt 36.114 Treffer. Um die Anzahl der Treffer zu reduzieren, wurde beschlossen, bei der Recherche für die Vergleichstherapie nur RCTs zu berücksichtigen. Dadurch konnte die Anzahl der Treffer in der finalen bibliografischen Recherche auf 4.845 reduziert werden. Hintergrund für diese Entscheidung waren die folgenden Argumente:</p> <ul style="list-style-type: none">- RCTs werden hinsichtlich der Durchführung und Ergebnissicherheit als die hochwertigsten Studien angesehen.- Bei dem systematischen Ausschlussverfahren wurde unter anderem darauf geachtet, dass Studien, in denen eine nicht zulassungskonforme Behandlung erfolgte, keine Berücksichtigung fanden. Die Behandlung und die Zielgrößen waren zwischen den historischen Studien und den Sofosbuvir Studien vergleichbar – ebenso wie die eingeschlossenen Patientencharakteristika in Bezug auf Alter, Geschlecht, Ausgangsviruslast und Zirrhose Status. <p>Somit sind die im Dossier vorgelegten historischen Vergleiche hinsichtlich der Zielgröße und der Patientencharakteristika sowie der Ein- und Ausschlusskriterien ähnlich wie die Sofosbuvir-Studien (überwiegend kaukasische Patienten). Siehe hierzu auch nächster</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Punkt.	
Seite 46	<p><u>Kritikpunkt des IQWiG:</u> Laut IQWiG sind die nicht adjustierten indirekten Vergleiche unvollständig: „Bereits eine orientierende Recherche zeigt, dass hierdurch eine relevante Datenmenge vom pU nicht berücksichtigt wurde und der historische Vergleich damit inhaltlich unvollständig ist (beispielhaft: [12-18]).“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nach Ansicht von Gilead ist es fraglich, ob die weiteren Studien, die das IQWiG beispielhaft als nicht-berücksichtigt erachtet, relevant wären, die Ergebnissicherheit erhöhen und den Ergebnissen der fundiert selektierten RCTs widersprechen würden. Die von GILEAD vorgelegten historischen RCTs wurden international durchgeführt und hatten einen hohen Anteil von kaukasischen Patienten. Auch vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität, die seit Jahren unverändert und Patienten und Ärzten gut bekannt ist, sind die Ergebnisse der vorgelegten Vergleiche als robust anzusehen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>Die vom IQWiG beispielhaft benannten Studien mit PEG/RBV wurden bei Patientenpopulationen durchgeführt, die ausschließlich eine Ethnizität reflektierten und spiegelten somit nicht die Versorgungssituation von HCV-Patienten in Deutschland wider - so zum Beispiel die vom IQWiG benannten Studien bei koreanischen Patienten, Latinos, eine Open-label Studie in Indien und eine Studie bei russischen Patienten. Teilweise fehlen Publikationen zu diesen Studien und eine Publikation ist in Koreanisch. Im Folgenden einige Anmerkungen zu den benannten Studien, die in Frage stellen, ob diese Studien für die Nutzenbewertung potentiell relevante Vergleiche hätten darstellen können:</p> <p><u>Zur Studie bei koreanischen Patienten</u> (Ref 12 im Literaturverzeichnis der Langfassung der Dossierbewertung des IQWiG) [7]: Die Studie wurde ausschließlich bei koreanischen Patienten durchgeführt, und die Publikation ist in koreanischer Sprache. Die Daten zur Wirksamkeit zu den Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 2 und Genotyp 3 werden in dieser Studie nicht separat, sondern zusammengefasst berichtet. Bei HCV-Patienten (Genotyp 1) mit Zirrhose beträgt die SVR 42,9 %. Diese Angabe bezieht sich auf n = 7 Patienten mit Zirrhose, von denen n = 3 eine SVR erreichten.</p> <p><u>Zur Studie bei Latinos</u> (Ref. 13 im Literaturverzeichnis der Langfassung der Nutzenbewertung des IQWiG) [8, 9]: Das Studienziel war, zu untersuchen, in welchem Ausmaß sich die Ethnizität auf die SVR auswirkt. Die für die Nutzenbewertung potentiell relevanten Daten</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>aus dieser Studie betreffen therapienaive HCV-Patienten (Genotyp 1) mit Zirrhose. Die Ethnizitäten der Studienteilnehmer waren „Latino/non-white“ (n = 269) und „Non-Latino/White“ (n = 300). Es ist fraglich, ob diese Studie eine Vergleichsbasis für die NEUTRINO Studie¹ darstellt, in der 79 % der Studienteilnehmer kaukasische Patienten waren.</p> <p><u>Zur Studie bei Russischen Patienten</u> (Ref. 14 im Literaturverzeichnis der Langfassung der Dossierbewertung des IQWiG): Für diese Studie ist keine Publikation verfügbar.</p> <p><u>Zur Studie bei Indischen Patienten</u> (Ref 15 im Literaturverzeichnis der Langfassung der Dossierbewertung des IQWiG): Für diese Studie mit ausschließlich indischen Studienteilnehmern ist keine Publikation verfügbar.</p>	

¹ NEUTRINO war eine nicht verblindete, einarmige Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde. Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 327) betrug 54 Jahre (Bereich: 19 bis 70); 64 % der Patienten waren männlich; 79 % hatten eine weiße, 17 % eine schwarze Hautfarbe; 14 % waren hispanischen oder lateinamerikanischen Ursprungs [12].

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 55	<p>Bei der Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1 exklusive therapienaive Patienten mit Zirrhose) kritisiert das IQWiG, dass andere Studien mit großen Stichprobenumfängen nicht eingeschlossen wurden.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die NEUTRINO Studie² war hinsichtlich der Vorgehensweise mit einer RCT vergleichbar. Konzeption und Durchführung wurden mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, der primäre Endpunkt war die Überlegenheit des Verum-Arms im Vergleich mit den aus historischen Studien bekannten SVR-Raten. Analog zu der Vorgehensweise bei RCTs wurde die Fallzahl für diese Studie statistisch festgelegt und die Studie mit einer entsprechenden Zahl von Patienten durchgeführt. Das weitere Vorgehen für diese Studie (Screening, Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien, Definition von primären und sekundären Endpunkten, Festlegung von Visiten und Zeitpunkten für bestimmte Untersuchungen, Nachbeobachtungsphase) entsprach exakt dem bei einer randomisierten Studie, außer dass keine Randomisierung durchgeführt wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durch zusätzliche Daten (siehe Tabelle 1 und 2) wird belegt, dass</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Genotyp 1</u> NEUTRINO (N=327) war eine nicht verblindete, einarmige Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde; 17 % hatten eine Zirrhose (N=54); 89 % hatten den HCV-Genotyp 1 (N= 292) und 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6 (N= 35).</p> <p>Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 liegen keine Studien vor.</p> <p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [FISSION (P7977-1231); POSITRON (GS-US-334-0107)] sowie nicht adjustierte indirekte Vergleiche unter Einbeziehung der folgenden mit Sofosbuvir durch-</p>

² NEUTRINO war eine nicht verblindete, einarmige Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>auch bei Erweiterung der Datengrundlage ein nicht adjustierter indirekter Vergleich zum gleichen Ergebnis führt – und eine Nutzenbewertung daher möglich ist. Das Ergebnis der in Modul 4 vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche wird durch die Einbeziehung von Armen aus weiteren Studien nicht nur bestätigt, sondern die RR-Werte für Responder und Non-Responder zeigen darüber hinaus auch eine Veränderung zugunsten des Sofosbuvir-basierten Regimes.</p> <p><u>Für therapienaive Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 (ohne Zirrhose) – werden an dieser Stelle zusätzliche Daten vorgelegt:</u></p> <p>Hierzu wurde geprüft, welche zusätzlichen Studien entsprechend der Kritik des IQWiG berücksichtigt werden können. Vergleichstherapie für die in Fragestellung 1 betrachtete Teil-Population ist die Triple-Therapie mit PEG + RBV + Proteasehemmer (PI). Als Basis für die Identifizierung weiterer Studien wurde die für Modul 4 durchgeführte Studienregister-Recherche herangezogen. Es wurden nochmals alle Registereinträge geprüft, die für Modul 4 aufgrund des Studientyps (keine RCT) ausgeschlossen worden waren. Darüber hinaus wurden nochmals alle Studien geprüft, die initial ausgeschlossen wurden, weil in diesen Studien kein zulassungskonformes Therapieregime geprüft worden war. Dies erfolgte, um den Kritikpunkt des IQWiG zu adressieren, dass der Studienpool mit RCTs im Modul 4 nicht vollständig sei.</p>	<p>geführten Studien herangezogen: NEUTRINO (GS-US-334-0110), VALENCE (GS-US-334-0133), FUSION (GS-US-334-0108), PHOTON (GS-US-334-0123), ATOMIC (P7977-0724), QUANTUM (P2938-0721), ELECTRON (P7977-0523), LONESTAR-2 (GS-US-334-0151), SPARE (NIAID-sponsored study 11-I-0258, Osinusi 2013), P7977-2025. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere nicht kontrollierte Studie (P7977-1910) vorgelegt.</p> <p>Es erfolgt eine Betrachtung der Studien im Einzelnen. Bei den in die nicht adjustierten indirekten Vergleiche einbezogenen Studien handelt es sich um nicht kontrollierte Studien bzw. um die Betrachtung einzelner – der Zulassung entsprechenden – Studienarme. Nicht kontrollierte Studien besitzen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und 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 Diffe-</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																														
<p>Es konnten so neben den bereits im Modul 4 dargestellten fünf Armen aus den Studien ADVANCE und Marcellin 2011 sechs weitere Studien berücksichtigt werden. Die Ergebnisse sind detailliert in der Anlage 1 zur Stellungnahme dargestellt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für die Endpunkte SVR bzw. unerwünschte Ereignisse enthält Tabelle 1 und Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu nicht adjustierten indirekten Vergleichen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose: Endpunkt SVR</p> <table border="1" data-bbox="277 890 1160 1345"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Analyse</th> <th rowspan="2">Sofosbuvir-basierte Regime</th> <th rowspan="2">Vergleichs-therapie</th> <th colspan="2">Anzahl Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th colspan="2">SOF-basierte Regime vs. Vergleichstherapie RR [95%KI]; p-Wert</th> </tr> <tr> <th>SOF-basiert</th> <th>Vergleichs-therapie</th> <th>Responder</th> <th>Non-Responder</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wie Modul 4</td> <td rowspan="3">SOF + PEG + RBV 12 W</td> <td>TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)</td> <td>309/344 (89,8)</td> <td>404/524 (77,1)</td> <td>1,17 [1,1; 1,24]; 0,001</td> <td>0,44 [0,31; 0,63]; <0,001</td> </tr> <tr> <td>Alle zusätzlich eingeschlossen Arme</td> <td>PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)</td> <td>309/344 (89,8)</td> <td>1995/2840 (70,3)</td> <td>1,28 [1,23; 1,33]; <0,001</td> <td>0,34 [0,25; 0,47] <0,001</td> </tr> <tr> <td>Ohne Arme mit geringerer RBV-Dosierung</td> <td></td> <td>309/344 (89,8)</td> <td>1650/2278 (72,4)</td> <td>1,24 [1,19; 1,30] <0,001</td> <td>0,37 [0,27; 0,51] <0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: PI = Proteasehemmer; PEG = Peginterferon; RBV = Ribavirin; RGT = Response-</p>		Analyse	Sofosbuvir-basierte Regime	Vergleichs-therapie	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N (%)		SOF-basierte Regime vs. Vergleichstherapie RR [95%KI]; p-Wert		SOF-basiert	Vergleichs-therapie	Responder	Non-Responder	Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	309/344 (89,8)	404/524 (77,1)	1,17 [1,1; 1,24]; 0,001	0,44 [0,31; 0,63]; <0,001	Alle zusätzlich eingeschlossen Arme	PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	309/344 (89,8)	1995/2840 (70,3)	1,28 [1,23; 1,33]; <0,001	0,34 [0,25; 0,47] <0,001	Ohne Arme mit geringerer RBV-Dosierung		309/344 (89,8)	1650/2278 (72,4)	1,24 [1,19; 1,30] <0,001	0,37 [0,27; 0,51] <0,001	<p>renzen der Effektstärken zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Studien QUANTUM, SPARE (11-I-0258), LONESTAR-2 und ELECTRON sind laut Fachinformation von Sovaldi exploratorische oder Phase II Studien, deren Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Auch bei den Studien P7977-1910 (N=23) und ATOMIC (N=57) handelt es sich um Phase II Studien. In der ATOMIC Studie sind therapienaive HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6 (ATOMIC) eingeschlossen. Die ATOMIC Studie wurde in Vorbereitung auf die NEUTRINO Studie (Phase III Studie) bei therapienaiven HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6. In der entsprechenden Patientengruppe wird die NEUTRINO-Studie als relevant angesehen.</p>
Analyse	Sofosbuvir-basierte Regime				Vergleichs-therapie	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N (%)		SOF-basierte Regime vs. Vergleichstherapie RR [95%KI]; p-Wert																								
		SOF-basiert	Vergleichs-therapie	Responder		Non-Responder																										
Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	309/344 (89,8)	404/524 (77,1)	1,17 [1,1; 1,24]; 0,001	0,44 [0,31; 0,63]; <0,001																										
Alle zusätzlich eingeschlossen Arme		PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	309/344 (89,8)	1995/2840 (70,3)	1,28 [1,23; 1,33]; <0,001	0,34 [0,25; 0,47] <0,001																										
Ohne Arme mit geringerer RBV-Dosierung			309/344 (89,8)	1650/2278 (72,4)	1,24 [1,19; 1,30] <0,001	0,37 [0,27; 0,51] <0,001																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>																																						
	<p>gesteuerte Therapie; SOF = Sofosbuvir; TVR = Telaprevir, W = Wochen</p>																																						
	<p>In Bezug auf UE ergeben sich zusammengefasst die folgenden Ergebnisse (siehe Tabelle 2). Die Ergebnisse der zusätzlichen Vergleiche zeigen allenfalls marginale Unterschiede im Vergleich zu den im Modul 4 dargestellten Ergebnissen.</p>																																						
	<p>Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu nicht adjustierten indirekten Vergleichen für therapienaive Patienten ohne Zirrhose: Endpunkt UE</p>																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">UE</th> <th rowspan="2">Analyse</th> <th rowspan="2">Sofosbuvir-basierte Regime</th> <th rowspan="2">Vergleichstherapie</th> <th colspan="2">Anzahl Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th rowspan="2">SOF-basiert vs. Vergleichstherapie RR [95%KI]</th> </tr> <tr> <th>SOF-basiert</th> <th>Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">UE</td> <td>Wie Modul 4</td> <td rowspan="3">SOF + PEG + RBV 12 W</td> <td>TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)</td> <td>361/379 (95,3)</td> <td>521/524 (99,4)</td> <td>0,96 [0,94;0,98]</td> </tr> <tr> <td>Alle zusätzlichen Arme</td> <td>PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)</td> <td>361/379 (95,3)</td> <td>2826/2856 (99,0)</td> <td>0,96 [0,94;0,98]</td> </tr> <tr> <td>Ohne geringere RBV-Dosierung</td> <td></td> <td>361/379 (95,3)</td> <td>2273/2294 (99,1)</td> <td>0,96 [0,94;0,98]</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>Wie Modul 4</td> <td>SOF + PEG + RBV 12 W</td> <td>TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)</td> <td>6/379 (1,6)</td> <td>53/524 (10,1)</td> <td>0,16 [0,07;0,36]</td> </tr> </tbody> </table>						UE	Analyse	Sofosbuvir-basierte Regime	Vergleichstherapie	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N (%)		SOF-basiert vs. Vergleichstherapie RR [95%KI]	SOF-basiert	Vergleichstherapie	UE	Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	361/379 (95,3)	521/524 (99,4)	0,96 [0,94;0,98]	Alle zusätzlichen Arme	PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	361/379 (95,3)	2826/2856 (99,0)	0,96 [0,94;0,98]	Ohne geringere RBV-Dosierung		361/379 (95,3)	2273/2294 (99,1)	0,96 [0,94;0,98]	SUE	Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	6/379 (1,6)	53/524 (10,1)	0,16 [0,07;0,36]
UE	Analyse	Sofosbuvir-basierte Regime	Vergleichstherapie	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N (%)		SOF-basiert vs. Vergleichstherapie RR [95%KI]																																	
				SOF-basiert	Vergleichstherapie																																		
UE	Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	361/379 (95,3)	521/524 (99,4)	0,96 [0,94;0,98]																																	
	Alle zusätzlichen Arme		PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	361/379 (95,3)	2826/2856 (99,0)	0,96 [0,94;0,98]																																	
	Ohne geringere RBV-Dosierung			361/379 (95,3)	2273/2294 (99,1)	0,96 [0,94;0,98]																																	
SUE	Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	6/379 (1,6)	53/524 (10,1)	0,16 [0,07;0,36]																																	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.						
		Alle zusätzlichen Arme		PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	6/379 (1,6)	310/2856 (10,9)	0,15 [0,07;0,32]
		Ohne geringere RBV-Dosierung			6/379 (1,6)	241/2294 (10,5)	0,15 [0,07;0,34]
	UE Schwere >3	Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	56/379 (14,8)	k.A.	entf.
		Alle zusätzlichen Arme		PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	56/379 (14,8)	340/740 (46,0)	0,32 [0,25;0,41]
		Ohne geringere RBV-Dosierung			56/379 (14,8)	k.A.	entf.
	Abbruch wegen UE	Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	11/379 (2,9)	49/524 (9,4)	0,31 [0,16;0,59]
		Alle zusätzlichen Arme		PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	11/379 (2,9)	342/2653 (12,9)	0,23 [0,12;0,41]
		Ohne geringere RBV-Dosierung			11/379 (2,9)	294/2278 (12,9)	0,22 [0,12;0,41]
	Tod	Wie Modul 4	SOF + PEG +	TVR + PEG + RBV 24/48 W	0/379 (0,0)	2/524 (0,4)	Nicht berechnet

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>						
		RBV 12 W	(RGT)				
	Alle zusätzlichen Arme		PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	0/379 (0,0)	6/2527 (0,24)	Nicht berechnet	
	Ohne geringere RBV-Dosierung			0/379 (0,0)	5/2278 (0,22)	Nicht berechnet	
Anämie	Wie Modul 4	SOF + PEG + RBV 12 W	TVR + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	76/379 (20,1)	205/524 (39,1)	0,51 [0,41;0,64]	
	Alle zusätzlichen Arme		PI + PEG + RBV 24/48 W (RGT)	76/379 (20,1)	1313/2856 (46,0)	0,44 [0,36;0,54]	
	Ohne geringere RBV-Dosierung			76/379 (20,1)	1018/2294 (44,4)	0,45 [0,37;0,56]	
<p>Abkürzungen: PI = Proteasehemmer; PEG = Peginterferon; RBV = Ribavirin; RGT = Response-gesteuerte Therapie; SOF = Sofosbuvir; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR = Telaprevir, UE = unerwünschte Ereignisse; W = Wochen</p>							
<p>Zusammenfassung: Die Hinzuziehung weiterer Studien mit 2840 Patienten für den nicht adjustierten indirekten Vergleich für die 12-wöchige Anwendung von Sofosbuvir, Peginterferon und Ribavirin mit einer Tripeltherapie (entsprechend den Vorgaben der Fachinformation für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1 ohne Zirrhose) bestätigt die bereits in Modul 4</p>							

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dargestellten Ergebnisse. Für den Endpunkt SVR24 zeigt sich sogar ein günstigeres Ergebnis für das Sofosbuvir-basierte Regime. Die initial von GILEAD durchgeführten historischen Vergleiche sind robust und zweckmäßig, um ein Ergebnis mit hoher Aussagesicherheit zu liefern.	
Seite 57, Mitte	<p><u>Fragestellung 2: CHC Genotyp 2 - indirekter Vergleich (nicht adjustiert) - therapieerfahrene Patienten – Vergleichstherapie PEG/RBV</u></p> <p><i>IQWiG Kritik: „[...] Die in den vom pU herangezogenen in Studienarmen eingeschlossenen Patienten sind nur zum Teil für die vorliegende Fragestellung relevant. Die Studien HALT-C und Scotto 2008 schlossen zusätzlich Patienten weiterer Genotypen, die Studie VALENCE therapieerfahrene Patienten jeweils zu relevanten Anteilen ein [...].“</i></p> <p><i>„Da die Recherchen des pU keinen für die Fragestellung geeigneten Studienpool ermöglichen (siehe Abschnitt 2.11.2.1), wird der nicht adjustierte indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</i></p> <p><i>Zusammenfassend lässt sich für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 aus den vorgelegten Auswertungen kein Zusatznutzen für SOF + RBV gegenüber PEG + RBV ableiten.“</i></p>	<p><u>Genotyp 2 – therapieerfahrene Patienten</u></p> <p><i>FUSION</i> (N=201; [103^{12 Wochen}/98^{16 Wochen}]) war eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, in der eine 12- oder 16-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 untersucht wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten (Relapser und Non-Responder); 39 Patienten vom Genotyp 2 erhielten eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.</p> <p><i>VALENCE</i> war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es sind ausschließlich SVR-Daten von den für die Fragestellung relevanten Patienten (therapieerfahren, Genotyp 2) herangezogen worden. In den Vergleichsstudien waren zwar Patienten mit HCV-Infektion durch andere Genotypen eingeschlossen, die SVR-Daten für die relevanten GT2 Patienten wurden in diesen Studien jedoch getrennt dargestellt. Die Vergleichbarkeit der Daten ist im Dossier dargestellt, und es ergeben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede.</p> <p>Zu den Patientencharakteristika in der für die Fragestellung relevanten Teilpopulation der Vergleichsstudien war keine Aussage möglich, weil die Patientencharakteristika in den Studien (HALT-C und Scotto 2008) nicht separat nach Genotyp dargestellt wurden. Dennoch kann festgestellt werden, dass die für beide Genotypen gemeinsam dargestellten Patientencharakteristika in den beiden Studien sehr ähnlich waren. Die Studien (HALT-C und Scotto 2008) wurden wie die Sofosbuvir-Studien FUSION und VALENCE in Europa und den USA durchgeführt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorgelegten Vergleiche sind geeignet, um für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 aus den vorgelegten Auswertungen einen Zusatznutzen für SOF-RBV gegenüber PEG + RBV abzuleiten. Der Zusatznutzen ist erheblich, wenn hierzu auch die Nebenwirkungen</p>	<p>Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort. In der Studie erhielten 41 vorbehandelte HCV Patienten mit Genotyp 2 eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.</p> <p>Die Daten der nicht vorbehandelten HCV Patienten mit Genotyp 2 wurden nicht berücksichtigt, da zu dieser Patientengruppe Daten aus einer RCT (FISSION) vorliegen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berücksichtigt werden (dramatische Verbesserung bei den therapiebedingten Abbrüchen) – siehe hierzu auch weiter unten.	
Seite 58, Mitte	<p><u>Fragestellung 3: CHC Genotyp 3 – therapienaive Patienten – Vergleichstherapie PEG/RBV</u></p> <p><u>Kritikpunkt des IQWiG:</u> „<i>Die inhaltliche Ähnlichkeit der vom pU eingeschlossenen Studienarme kann nicht beurteilt werden, da der pU für seine eigene Sofosbuvir-Studie VALENCE keine Angaben zu Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit Genotyp 3 macht.</i>“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es sind ausschließlich SVR-Daten von den für die Fragestellung relevanten Patienten (therapieerfahren, Genotyp 3) herangezogen worden. In den Vergleichsstudien für die VALENCE-Studie³ waren zwar Patienten mit HCV-Infektion durch andere Genotypen eingeschlossen, die SVR-Daten für die relevanten GT3 Patienten wurden</p>	<p><u>Genotyp 3 – therapienaive, therapieerfahrene Patienten</u></p> <p>VALENCE war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin wurde die Behandlung der Patienten mit HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert. In der Studie erhielten 250 (105_{nicht-vorbehandelt}/145_{vorbehandelt}) HCV Patienten mit Genotyp 3 eine der Zulassung entsprechende 24-wöchige Behandlung.</p>

³ VALENCE war eine Phase 3-Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit gewichtsadaptierten Ribavirin-Dosen zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie keine SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort, während die Behandlung der Patienten mit HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert wurde. 11 Patienten mit HCV-Genotyp 3 hatten zum Zeitpunkt der Änderung bereits eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin abgeschlossen. Das mediane Alter der behandelten Patienten (n = 419) betrug 51 Jahre (Bereich: 19 bis 74); 60 % der Patienten waren männlich; der mediane Body-Mass-Index betrug 25 kg/m² (Bereich: 17 bis 44 kg/m²); die mittlere HCV-RNA-Ausgangskonzentration betrug 6,4 log₁₀ I.E./ml; 21 % hatten eine Zirrhose; 78 % hatten den HCV-Genotyp 3; 65 % hatten zuvor ein Relapse. (Fachinformation Sovaldi®)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>in diesen Studien jedoch getrennt dargestellt.</p> <p>Zu den Patientencharakteristika in der für die Fragestellung relevanten Teilpopulation der Vergleichsstudien war keine Aussage möglich, weil die Patientencharakteristika in den Vergleichsstudien nicht separat nach Genotyp dargestellt wurden.</p> <p>Aus den Angaben im Dossier geht hervor (siehe Modul 4, Seite 286), dass sich der Anteil der eingeschlossenen Patienten mit Zirrhose zwischen den Studien zum Teil deutlich unterscheidet (z.B. 11 % in Arm F bei Foster 2011 versus 23 % in Arm D der Studie VALENCE). Die Anzahl von Zirrhotikern war somit in der Sofosbuvir Studie VALENCE höher als in dem Vergleichsarm – dieser Unterschied wirkt sich eher zuungunsten von SOF aus.</p> <p>Aus der Studie FISSION⁴ für therapienaive Patienten (Genotyp 3) war die SVR-Rate im Kontrollarm mit PEG + RBV 62,5 % (110/176) – dadurch wird bestätigt, dass die historische SVR-Rate von 70,2 % eher zuungunsten von Sofosbuvir ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Die Ergebnisse der Studien FISSION und FUSION zu HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da keine der Zulassung entsprechende Behandlungsdauer vorlag. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive sowie therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der FISSION Studie wurden die Patienten über 12 Wochen und in der FUSION Studie über 12 oder 16 Wochen jeweils nicht zulassungskonform behandelt.</p>

⁴ FISSION war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wochige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wochigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde. In den Behandlungsarmen unter Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa 2a + Ribavirin erhielten die Patienten gewichtsabhängige Ribavirin-Dosen von 1.000 – 1.200 mg/Tag bzw. eine gewichtsunabhängige Dosis von 800 mg/Tag. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Zirrhose (Vorliegen versus Fehlen), HCV-Genotyp (2 versus 3) und HCV-RNA-Ausgangskonzentration (< 6 log₁₀ I.E./ml versus ≥ 6 log₁₀ I.E./ml) stratifiziert. Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 wurden in einem ungefähren Verhältnis von 1:3 in die Studie aufgenommen. (Fachinformation Sovaldi®)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Vergleiche sind geeignet, um für therapienaive Patienten mit Genotyp 3 aus den vorgelegten Auswertungen einen Zusatznutzen für SOF-RBV gegenüber PEG + RBV abzuleiten. Der Zusatznutzen ist erheblich, wenn hierzu auch die Nebenwirkungen berücksichtigt werden (dramatische Verbesserung bei den therapiebedingten Abbrüchen) – siehe hierzu auch weiter unten.	
Seiten 13, 15, 17, 35, 41, 66	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Kein dramatischer Effekt im SVR, was für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis des nicht adjustierten Vergleichs notwendig wäre.</p> <p>Neben der Kritik des IQWiG, dass die vorgelegten indirekten (nicht adjustierten) Vergleiche von SOF + PEG + RBV bzw. SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet seien, argumentiert das IQWiG – mit Ausnahme von Genotyp 4 – weiter: <i>„Davon unabhängig zeigte sich selbst bei dem vom pU vorgelegten Studienpool kein dramatischer Effekt im dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR), was für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis des nicht adjustierten indirekten Vergleichs notwendig wäre.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die SVR24-Effekte werden vom IQWiG in Tabelle 30 der Dossierbewertung für alle Teil-Populationen dargestellt [6]. Die dargestellten Effekte basieren auf den im Modul 4 vorgelegten Ergebnissen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die vorhergehenden Kommentierungen verwiesen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>Zur Operationalisierung verweist das IQWiG auf Seite 66 der Langfassung der Dossierbewertung auf das IQWiG-Methodenpapier, wo die Publikation von Glasziou et al. (Referenz 58 in der Langfassung der Dossierbewertung) [10] als Orientierung genannt wird: <i>„Demnach ist ein beobachteter Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt (bzw. den Wert 1/10 unterschreitet)“</i> [6].</p> <p>Folgt man der Definition des IQWiG, wird ein solcher - d.h. dramatischer - Effekt für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) niemals zu zeigen sein, weil dieses Kriterium im Vergleich zu den bisherigen Therapien gar nicht erreichbar/machbar ist. Daher hat GILEAD für die Definition des dramatischen Effektes ein eigenes Kriterium verwendet. Dies ist in Modul 4 (Seite 479) beschrieben und begründet.</p> <p><u>Zitat aus Modul 4a des pU, Seite 479:</u></p> <p>In Bezug auf SVR ist RR mindestens 2 Begründung: Laut IQWiG-Methodenpapier ist die Definition des dramatischen Effektes nicht starr definiert. Das Erreichen von SVR bedeutet für die Patienten, dass das HCV dauerhaft eliminiert ist, damit das Fortschreiten der virusbedingten Leberentzündung gestoppt wird und das damit verbundene Risiko der fortschreitenden Morbidität und erhöhten Mortalität vermindert wird. Es handelt sich nicht um eine vorhersagbare Verlängerung der Lebenserwar-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>tung um einen bestimmten Zeitraum. Die SVR-Raten, die mit den heute verfügbaren Regimen erreichbar sind, liegen – je nach Patientengruppe – zwischen 23 und 77%. Eine Verfünffachung dieser Raten ist nicht möglich. Eine Verdoppelung muss vor dem Hintergrund des bisher Erreichten jedoch als dramatischer Effekt angesehen werden.</p> <p>Tatsächlich wird ein RR von mindestens 10 von Glasziou et al. als der Wert eingeschätzt, der sehr wahrscheinlich den Behandlungseffekt widerspiegelt, selbst wenn Confounder, die mit der Behandlung assoziiert sind, diesen Wert beeinflusst haben könnten.</p> <p>Glasziou et al. weisen darauf hin, dass weitere empirische Forschung zu diesem Thema erforderlich ist und zitieren Arbeiten, aus denen sich ergibt, dass bereits ein RR größer als 5 bis 10 sich nur unplausibel allein durch Confounder erklären ließe.</p> <p>Daher lässt sich aus der Publikation von Glasziou et al. nicht notwendigerweise ein RR von 10 für die Operationalisierung eines dramatischen Effekts ableiten. Auch ein Wert von 5 erscheint plausibel. Diese Operationalisierung betrachtet zudem nur die „Signal-Noise-Ratio“, d.h. die Stärke, mit der sich der zu messende Effekt vom Grundrauschen abhebt.</p> <p>Daneben erwähnen Glasziou et al. noch weitere Evidenzkriterien nach Austin Bradford Hill. Demnach sollte der Zusammenhang zwischen Intervention und Ergebnis</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• sich in zeitlicher Nähe ergeben,• stark sein (hohes RR),• plausibel sein,• konsistent sein,• kohärent sein,• eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bestehen,• spezifisch sein. <p>Diese zusätzlichen Evidenzkriterien treffen auf die vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche zum Effekt von Sofosbuvir zu. Betrachtet man die RR für Non-Responder entsprechend den Berechnungen des IQWiG (siehe Tabelle 30 in der Langfassung der Dossierbewertung), wird für verschiedene Teil-Populationen ein RR-Wert von nahezu 5 (bzw. dessen Reziprokwert von 0,2) erreicht, z. B. für therapienaive Patienten mit CHC durch Genotyp 3.</p> <p>Werden zusätzlich zum Endpunkt SVR auch unerwünschte Wirkungen (UE) berücksichtigt, so zeigt sich für die Endpunkte >Abbruch wegen UE< und >schwerwiegende UE< für weitere Teil-Populationen ein dramatischer Effekt, der für einige Vergleiche auch die Kriterien des IQWiG erfüllt (RR < 0,1; siehe Tabelle 4-6 im Modul 4 des Dossiers).</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus ist festzuhalten, dass es sich bei dem oben Dargestellten um eine rein mathematisch-statistische, also normative Annäherung an das Thema handelt. Insofern ist hier die Frage zu stellen, ob die rein normative und nicht indikationsspezifische Festlegung solcher Werte die besonderen Gegebenheiten der Hepatitis-Erkrankung und den Leidensweg der betroffenen Patienten richtig widerspiegelt. Aus der Versorgungssituation heraus betrachtet sind die Sofosbuvir-Ergebnisse in jeder Hinsicht als dramatisch zu bezeichnen. Die vom IQWiG zugrundeliegende Methodik spiegelt eine Sprunginnovation wie bei Sofosbuvir nicht wider.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Weil die Methodik des IQWiG die indikationsspezifische Definition eines dramatischen Effektes für die SVR für die Fragestellungen 1, 1b, 2, 3 und 6 nicht zulässt, sollte der G-BA eine entsprechende Wertentscheidung treffen und die indirekten Vergleiche als <u>klinisch sehr bedeutsam</u> anerkennen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die vorgelegten historischen Vergleiche zeigen anhand der Größe der berechneten Effekte zusammen mit den o.g. Evidenzkriterien, dass es sich nicht um zufällige, durch Confounding bestimmte Effekte handelt, sondern um solche, die dem tatsächlichen klinischen und patientenrelevanten Zusatznutzen von Sofosbuvir entsprechen.• Die beeindruckenden SVR-Effekte von Sofosbuvir aus den	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht-adjustierten indirekten Vergleichen hat das IQWiG in der Nutzenbewertung in eigenen Analysen dargestellt (siehe Tabelle 30, Seite 118/119 in der Langfassung der Dossierbewertung).Darüber hinaus hat das IQWiG bei der Bewertung des dramatischen Effektes das günstige Nebenwirkungsprofil von Sofosbuvir bisher nicht berücksichtigt. Auf Basis der historischen Daten ist die Verbesserung des Nebenwirkungsprofils als dramatisch zu bezeichnen - das gilt für therapiebedingte UEs/SUEs und Therapieabbrüche. Dieser wichtige patientenrelevante Aspekt, das günstige Sicherheitsprofil, ist eine der besonderen Eigenschaften von Sofosbuvir und muss schon wegen der Relevanz für die Versorgung berücksichtigt werden (siehe unten).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nutzenableitung ist aufgrund der dramatischen Effekte, die klinisch höchst bedeutsam sind, mit hoher Ergebnissicherheit möglich und kann quantifiziert werden. 	
Seite 37	<p><u>Fragestellung 4 (CHC Genotyp 4) – dramatischer Effekt</u></p> <p><i>IQWiG: „Bei dem vom pU vorgelegten Studienpool zeigte sich ein dramatischer Effekt im SVR. Aufgrund des ungeeigneten zugrundeliegenden nicht adjustierten indirekten Vergleichs ist daraus aber keine Ableitung eines Zusatznutzens von Sofosbuvir möglich.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Genotypen 4,5,6</p> <p><u>Morbidität</u></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Selbst bei einem vom IQWiG definierten dramatischen Effekt (24-fach) hat das IQWiG keinen Zusatznutzen für den SVR-Endpunkt abgeleitet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aufgrund der Robustheit der Daten aus 5 Studien mit insgesamt 371 Patienten und des dramatischen Effektes (SVR 57 vs. 97%) ist die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens für diese Population möglich.</p>	<p><i>dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)</i></p> <p>In der NEUTRINO Studie liegen die SVR Raten der Genotypen 4,5,6 bei 97 % (34/35) sowie 100 % (33/33) für die Genotypen 4,5,6 (ohne Zirrhose) und 50 % (1/2) für die Genotypen 4,5,6 (mit Zirrhose) vor. Die zur Verfügung stehenden Patientenzahlen für diese Genotypen sind sehr gering [Genotyp 4 (N=28), Genotyp 5 (N=1), Genotyp 6 (N=6)]. Eine Aussage zum SVR lässt sich auf Basis dieser Angaben nicht treffen.</p> <p>Die zur Verfügung stehenden Daten werden nicht als ausreichend betrachtet, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die HCV Patienten mit Genotyp 4,5 und 6 nicht belegt.</p>
	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Im Dossier des pU sind für die Endpunkte >unerwünschte Wirkungen< und >gesundheitsbezogene Lebensqualität< keine verwertbaren Daten für die relevanten Teilpopulationen dargestellt. Demnach ist ein Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den RCTs FISSION und POSITRON erhoben. Für die relevante Teilpopulation (jeweils Genotyp 2) liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Aufgrund der deutlich voneinander abweichenden Behandlungszeiten zwischen den beiden Armen der Studie FISSION (In-</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Modul 4 des Dossiers werden unerwünschte Wirkungen und Ergebnisse zur Lebensqualität für die RCTs FISSION⁵ und POSITRON⁶ jeweils für Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 2 und Genotyp 3 zusammenfassend dargestellt. Diese Vorgehensweise ist zulässig, denn es ist in der Hepatologie anerkannt, dass das virus-spezifische Merkmal, der HCV-Genotyp, einen Einfluss auf die Ansprechraten, aber keinen Einfluss auf die unerwünschten Ereignisse oder die Lebensqualität des Patienten unter der Therapie hat.</p> <p>Durch die Erfassung von UE während der Behandlung wird versucht, das mögliche Schadenspotenzial eines Wirkstoffs zu beurteilen. Erfasst werden dabei alle UE. Für jedes UE wird beurteilt, ob ein Zusammenhang mit der Medikation anzunehmen ist oder nicht. Bei den UE handelt es sich um Ereignisse, die den Patienten be-</p>	<p>terventionsarm: 12 Wochen, Vergleichsarm: 24 Wochen) und damit verbundenen unterschiedlichen Beobachtungsdauern sowie der offenen Studiendurchführung sind die Daten zur Lebensqualität jedoch selbst bei Vorlage der Daten für die relevante Teilpopulation nur eingeschränkt interpretierbar.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden des Weiteren Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studien NEUTRINO und FUSION gemacht. Für die jeweils relevanten Teilpopulationen liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde von den Patienten selbst berichtet. Die Validität nicht kontrollierter Studien wird für diesen Endpunkt als sehr eingeschränkt eingestuft.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>

⁵ FISSION war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde. In den Behandlungsarmen unter Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa 2a + Ribavirin erhielten die Patienten gewichtsabhängige Ribavirin-Dosen von 1.000 – 1.200 mg/Tag bzw. eine gewichtsunabhängige Dosis von 800 mg/Tag. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Zirrhose (Vorliegen versus Fehlen), HCV-Genotyp (2 versus 3) und HCV-RNA-Ausgangskonzentration ($< 6 \log_{10}$ I.E./ml versus $\geq 6 \log_{10}$ I.E./ml) stratifiziert. Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 wurden in einem ungefähren Verhältnis von 1:3 in die Studie aufgenommen. (Fachinformation Sovaldi)

⁶ POSITRON war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin (n = 207) mit Placebo (n = 71) bei Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und bei Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, verglichen wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert und nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Leberzirrhose stratifiziert. (Fachinformation Sovaldi®)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>treffen. Sie sind daher in hohem Maße von den Patienteneigenschaften, wie z.B. den Komorbiditäten, abhängig.</p> <p>Es besteht aber kein Grund zu der Annahme, dass Art und Häufigkeit von UE durch den HCV-Genotyp beeinflusst werden. Daher ist es auch üblich, in Studien, die Patienten mit HCV-Infektion durch unterschiedliche Genotypen einschließen, die Analyse der UE für die HCV-Genotypen zusammengefasst darzustellen (z.B. folgende Studien im Studienpool des Moduls 4: Ascione 2010, Foster 2011, Manns 2011, Scotto 2008, Wedemeyer 2013 oder Zeuzem 2005). Entsprechend werden die Studien konzipiert, ausgewertet und Zulassungen erteilt.</p> <p>Die noch gültige deutsche Leitlinie zur Therapie der chronischen Hepatitis C gibt an, dass die Bestimmung des Genotyps zur Planung und Überwachung einer antiviralen Therapie erforderlich ist [11]. Auch diese Empfehlung zeigt, dass vom HCV-Genotyp kein Einfluss auf den Patienten erwartet wird, der dessen Reaktion auf eine antivirale Therapie im Hinblick auf UE verändert.</p> <p>Die Ausführungen gelten entsprechend für die Lebensqualität bei Patienten: Mithilfe von Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität kann der Einfluss einer medikamentösen Therapie auf den Patienten erfasst werden. Es gibt keine Rationale, dass der HCV-Genotyp die Beurteilung der Lebensqualität verändern sollte, zumal vielen Patienten „ihr“ HCV-Genotyp noch nicht einmal bekannt sein dürfte.</p>	<p>In der qualitativen Betrachtung traten weniger UEs sowie weniger Abbrüche wegen UEs in der FISSION Studie bei therapienaiven HCV Patienten mit Genotyp 2 auf. In einer gemeinsamen Auswertung der HCV Patienten Genotyp 2 und 3 der FISSION-Studie ist zu erkennen, dass eine qualitative Häufung von Nebenwirkungen wie z.B. grippeähnliche Symptome, Depression, Fieber in der Kontrollgruppe auftritt, die dem Nebenwirkungsprofil von Peginterferon entsprechen.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In Bezug auf die Beurteilung von UE und Erhebungen zur Lebensqualität sind die im Modul 4 vorgelegten Daten für die RCT FISSION und POSITRON zu berücksichtigen, die für Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 2 und 3 zusammenfassend vorgelegt wurden (s. Abschnitte 4.3.1.3.2 und 4.3.1.3.3 in Modul 4).</p> <p><u>Begründung:</u> Der HCV-Genotyp hat keinen Einfluss auf die Art und Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen (UE) oder die Lebensqualität. Die zusammenfassende Darstellung von Ergebnissen für UE bzw. Daten zur Lebensqualität – wie bspw. in der RCT FISSION oder POSITRON – ist daher zulässig und für die Nutzenbewertung verwendbar.</p>	
Seite 6ff	<p><u>Berücksichtigung des patientenrelevanten Endpunkts Nebenwirkungen</u></p> <p>Kritikpunkt des IQWiG: Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für alle Endpunkte als hoch eingestuft. Begründet wird dies mit der inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips und den unterschiedlichen Beobachtungsdauern für die Nebenwir-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>kungen zwischen den Studienarmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kritikpunkt des IQWiG: Nicht-Umsetzung des ITT-Prinzips bei der Analyse von unerwünschten Wirkungen in der FISSION-Studie⁷ <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Üblicherweise wird die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen (UE) in klinischen Studien nicht nach dem Intention-to-Treat-(ITT)-Prinzip untersucht. Eine Analyse nach dem ITT-Prinzip würde bedeuten, dass die UE bei allen randomisierten Patienten erfasst und analysiert werden, unabhängig davon, ob tatsächlich eine Behandlung mit der Studienmedikation stattgefunden hat.</p> <p>Für die FISSION-Studie ist im statistischen Analyseplan festgelegt, dass die UE nur für die „Safety-Analysis-Population“ untersucht werden, d.h. für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dieses Vorgehen ist in klinischen Studien üblich.</p> <p>In der Studie FISSION wurden 263 Patienten mit Genotyp 2 oder 3</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach §35a SGB V.</p>

⁷ FISSION war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde. In den Behandlungsarmen unter Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa 2a + Ribavirin erhielten die Patienten gewichtsabhängige Ribavirin-Dosen von 1.000 – 1.200 mg/Tag bzw. eine gewichtsunabhängige Dosis von 800 mg/Tag. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Zirrhose (Vorliegen versus Fehlen), HCV-Genotyp (2 versus 3) und HCV-RNA-Ausgangskonzentration (< 6 log₁₀ I.E./ml versus ≥ 6 log₁₀ I.E./ml) stratifiziert. Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 wurden in einem ungefähren Verhältnis von 1:3 in die Studie aufgenommen. (Fachinformation Sovaldi®)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <p>in den Sofosbuvir-Arm randomisiert und 264 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 in den Kontrollarm mit PEG + RBV. In der Sofosbuvir-Gruppe erhielten 256 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation (97,3%), in der Kontrollgruppe 243 (92%).</p> <p>Es ist richtig, dass der Anteil der Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, in beiden Armen unterschiedlich war (2,7 vs. 8%). Gleichwohl zeigt Tabelle 4-23 im Modul 4, dass die Studienarme hinsichtlich der Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Zirrhose-Status, HCV-Genotyp Verteilung, IL28B-Status, Viruslast) weiterhin vergleichbar blieben.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die randomisiert, aber nicht behandelt wurden, war im Vergleichsarm der Studie mit der Interferon-basierten Therapie sehr viel höher als im Sofosbuvir-Arm (21 vs. 7 Patienten). Diese Patienten wurden deshalb nicht behandelt, weil sie die Studie in der einen Woche zwischen Randomisierung und Beginn der Behandlung abgebrochen haben. Es ist zu vermuten, dass der Anteil der Studienabbrecher im Vergleichsarm deshalb deutlich höher war, weil die Patienten um die möglichen Interferonbedingten UE wussten und deshalb die Teilnahme sehr frühzeitig abbrachen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anerkennung, dass eine Umsetzung des ITT-Prinzips bei der Analyse von unerwünschten Ereignissen im Kontext der Nut- 	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zenbewertung nicht sinnvoll ist, weil für die Patienten, die die FISSION-Studie vor Beginn der Behandlung abgebrochen haben, keine Daten zu therapiebedingten UE vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Neubewertung des Verzerrungspotentials, das, wie von GILEAD im Dossier eingestuft, niedrig ist. <p><u>Vorlage zusätzlicher Analysen</u></p> <p>Zur Überprüfung, ob eine <u>Auswertung nach dem ITT-Prinzip</u> zu abweichenden Ergebnissen führen würde, sind ergänzend zu den im Modul 4 vorgelegten UE-Ergebnissen nun zusätzliche Analysen mit unterschiedlichen Ersetzungsstrategien durchgeführt worden.</p> <p>Bei Anwendung von zwei unterschiedlichen Ersetzungsstrategien ergeben sich keine grundlegend anderen Ergebnisse (siehe Tabelle 3).</p> <p>Bei der <u>Ersetzungsstrategie 1</u> wird der Anteil der Patienten mit einem UE-Ereignis jeweils auf die Anzahl aller randomisierten Patienten bezogen. Da in der Vergleichsgruppe ein größerer Anteil von randomisierten Patienten die Studie vor Behandlungsbeginn abgebrochen hat, wird der Anteil von Patienten mit UE durch diese Strategie stärker unterschätzt als im Sofosbuvir-Arm. Dennoch ergibt sich kein relevanter Unterschied zur Analyse auf Basis der Safety-Analysis-Population (SA-Population), bei der nur Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation berücksichtigt wurden.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der <u>Ersetzungsstrategie 2</u> wurde angenommen, dass alle Patienten im Arm „SOF + RBV 12 Wochen“, die vor Behandlungsbeginn die Studie abgebrochen hatten, jeweils eines der genannten UE-Ereignisse gehabt hätten (außer Tod und therapiebedingte SUE, da dies extrem unplausibel wäre); für die entsprechenden Patienten der Vergleichsgruppe wurde angenommen, sie hätten keines der genannten UE-Ereignisse gehabt. Diese Vorgehensweise führt zu einer deutlichen Überschätzung der UE-Häufigkeit im Sofosbuvir-Arm bei Unterschätzung im Vergleichsarm. Doch selbst bei dieser Vorgehensweise bleibt der Vorteil des Sofosbuvir-basierten Regimes weiterhin erkennbar. Die in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse (Details siehe Anlage 1 zur Stellungnahme) beziehen sich auf alle Teilnehmer der FISSION-Studie unabhängig vom Genotyp, da nicht anzunehmen ist, dass der HCV-Genotyp die Häufigkeit von UE beeinflusst (siehe oben). In beiden Studienarmen betrug der Anteil der Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 2, die in der FISSION Studie zulassungskonform behandelt wurden, 27%. Die übrigen Patienten hatten nahezu ausschließlich HCV-Infektionen durch Genotyp 3.</p> <p>Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE: Vergleich der Ergebnisse auf Basis der Safety-Analyse-Population vs. Ergebnisse mit unterschiedlichen Ersetzungsstrategien hinsichtlich der ITT-Analyse</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">UE-Kategorie</th> <th rowspan="2">UE Endpunkt</th> <th colspan="3">SOF+RBV 12 Wochen vs. PEG + RBV 24 Wochen RR [95%KI]</th> </tr> <tr> <th>SA-Population 1)</th> <th>Ersetzungs- strategie 1 2)</th> <th>Ersetzungs- strategie 2 3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="8">Zusammenfassende UE</td> <td>UE gesamt</td> <td>0,9 [0,85;0,95]</td> <td>0,95 [0,88;1,02]</td> <td>0,99 [0,92;1,05]</td> </tr> <tr> <td>UE Schwere >3</td> <td>0,38 [0,23;0,64]</td> <td>0,4 [0,24;0,67]</td> <td>0,81 [0,49;1,33]</td> </tr> <tr> <td>UE gesamt, therapiebedingt</td> <td>0,76 [0,7;0,83]</td> <td>0,81 [0,73;0,88]</td> <td>0,85 [0,77;0,93]</td> </tr> <tr> <td>UE Schwere >3, therapiebedingt</td> <td>0,19 [0,09;0,41]</td> <td>0,21 [0,1;0,43]</td> <td>0,56 [0,3;1,02]</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>2,21 [0,58;8,47]</td> <td>2,34 [0,61;8,96]</td> <td>7,03 [1,61;30,61]</td> </tr> <tr> <td>SUE, therapiebedingt</td> <td>nicht berechnet 4)</td> <td>nicht berechnet 4)</td> <td>nicht durchgeführt 5)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE</td> <td>0,1 [0,03;0,32]</td> <td>0,1 [0,03;0,34]</td> <td>0,48 [0,23;1]</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>nicht berechnet 4)</td> <td>nicht berechnet 4)</td> <td>nicht durchgeführt 5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="8">UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten</td> <td>Fatigue</td> <td>0,65 [0,53;0,8]</td> <td>0,69 [0,56;0,84]</td> <td>0,79 [0,65;0,96]</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen</td> <td>0,56 [0,44;0,73]</td> <td>0,59 [0,46;0,77]</td> <td>0,67 [0,52;0,85]</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit</td> <td>0,62 [0,45;0,87]</td> <td>0,66 [0,47;0,92]</td> <td>0,83 [0,6;1,15]</td> </tr> <tr> <td>Schlaflosigkeit</td> <td>0,42 [0,29;0,62]</td> <td>0,44 [0,3;0,65]</td> <td>0,57 [0,4;0,82]</td> </tr> <tr> <td>Appetitlosigkeit</td> <td>0,37 [0,22;0,62]</td> <td>0,39 [0,23;0,66]</td> <td>0,6 [0,37;0,97]</td> </tr> <tr> <td>Exanthem</td> <td>0,51 [0,32;0,82]</td> <td>0,54 [0,33;0,86]</td> <td>0,91 [0,57;1,45]</td> </tr> <tr> <td>Reizbarkeit</td> <td>0,59 [0,37;0,95]</td> <td>0,63 [0,39;1]</td> <td>0,87 [0,56;1,35]</td> </tr> <tr> <td>Schüttelfrost</td> <td>0,15 [0,07;0,34]</td> <td>0,16 [0,07;0,36]</td> <td>0,33 [0,18;0,58]</td> </tr> </tbody> </table>	UE-Kategorie	UE Endpunkt	SOF+RBV 12 Wochen vs. PEG + RBV 24 Wochen RR [95%KI]			SA-Population 1)	Ersetzungs- strategie 1 2)	Ersetzungs- strategie 2 3)	Zusammenfassende UE	UE gesamt	0,9 [0,85;0,95]	0,95 [0,88;1,02]	0,99 [0,92;1,05]	UE Schwere >3	0,38 [0,23;0,64]	0,4 [0,24;0,67]	0,81 [0,49;1,33]	UE gesamt, therapiebedingt	0,76 [0,7;0,83]	0,81 [0,73;0,88]	0,85 [0,77;0,93]	UE Schwere >3, therapiebedingt	0,19 [0,09;0,41]	0,21 [0,1;0,43]	0,56 [0,3;1,02]	SUE	2,21 [0,58;8,47]	2,34 [0,61;8,96]	7,03 [1,61;30,61]	SUE, therapiebedingt	nicht berechnet 4)	nicht berechnet 4)	nicht durchgeführt 5)	Abbruch wegen UE	0,1 [0,03;0,32]	0,1 [0,03;0,34]	0,48 [0,23;1]	Tod	nicht berechnet 4)	nicht berechnet 4)	nicht durchgeführt 5)	UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Fatigue	0,65 [0,53;0,8]	0,69 [0,56;0,84]	0,79 [0,65;0,96]	Kopfschmerzen	0,56 [0,44;0,73]	0,59 [0,46;0,77]	0,67 [0,52;0,85]	Übelkeit	0,62 [0,45;0,87]	0,66 [0,47;0,92]	0,83 [0,6;1,15]	Schlaflosigkeit	0,42 [0,29;0,62]	0,44 [0,3;0,65]	0,57 [0,4;0,82]	Appetitlosigkeit	0,37 [0,22;0,62]	0,39 [0,23;0,66]	0,6 [0,37;0,97]	Exanthem	0,51 [0,32;0,82]	0,54 [0,33;0,86]	0,91 [0,57;1,45]	Reizbarkeit	0,59 [0,37;0,95]	0,63 [0,39;1]	0,87 [0,56;1,35]	Schüttelfrost	0,15 [0,07;0,34]	0,16 [0,07;0,36]	0,33 [0,18;0,58]		
UE-Kategorie	UE Endpunkt			SOF+RBV 12 Wochen vs. PEG + RBV 24 Wochen RR [95%KI]																																																																									
		SA-Population 1)	Ersetzungs- strategie 1 2)	Ersetzungs- strategie 2 3)																																																																									
Zusammenfassende UE	UE gesamt	0,9 [0,85;0,95]	0,95 [0,88;1,02]	0,99 [0,92;1,05]																																																																									
	UE Schwere >3	0,38 [0,23;0,64]	0,4 [0,24;0,67]	0,81 [0,49;1,33]																																																																									
	UE gesamt, therapiebedingt	0,76 [0,7;0,83]	0,81 [0,73;0,88]	0,85 [0,77;0,93]																																																																									
	UE Schwere >3, therapiebedingt	0,19 [0,09;0,41]	0,21 [0,1;0,43]	0,56 [0,3;1,02]																																																																									
	SUE	2,21 [0,58;8,47]	2,34 [0,61;8,96]	7,03 [1,61;30,61]																																																																									
	SUE, therapiebedingt	nicht berechnet 4)	nicht berechnet 4)	nicht durchgeführt 5)																																																																									
	Abbruch wegen UE	0,1 [0,03;0,32]	0,1 [0,03;0,34]	0,48 [0,23;1]																																																																									
	Tod	nicht berechnet 4)	nicht berechnet 4)	nicht durchgeführt 5)																																																																									
UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Fatigue	0,65 [0,53;0,8]	0,69 [0,56;0,84]	0,79 [0,65;0,96]																																																																									
	Kopfschmerzen	0,56 [0,44;0,73]	0,59 [0,46;0,77]	0,67 [0,52;0,85]																																																																									
	Übelkeit	0,62 [0,45;0,87]	0,66 [0,47;0,92]	0,83 [0,6;1,15]																																																																									
	Schlaflosigkeit	0,42 [0,29;0,62]	0,44 [0,3;0,65]	0,57 [0,4;0,82]																																																																									
	Appetitlosigkeit	0,37 [0,22;0,62]	0,39 [0,23;0,66]	0,6 [0,37;0,97]																																																																									
	Exanthem	0,51 [0,32;0,82]	0,54 [0,33;0,86]	0,91 [0,57;1,45]																																																																									
	Reizbarkeit	0,59 [0,37;0,95]	0,63 [0,39;1]	0,87 [0,56;1,35]																																																																									
	Schüttelfrost	0,15 [0,07;0,34]	0,16 [0,07;0,36]	0,33 [0,18;0,58]																																																																									

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p> <table border="1" data-bbox="412 544 1160 986"> <tr> <td>Grippeähnliche Symptome</td> <td>0,15 [0,07;0,33]</td> <td>0,16 [0,07;0,35]</td> <td>0,32 [0,18;0,57]</td> </tr> <tr> <td>Juckreiz</td> <td>0,43 [0,26;0,72]</td> <td>0,45 [0,27;0,76]</td> <td>0,84 [0,51;1,38]</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>0,68 [0,39;1,17]</td> <td>0,72 [0,41;1,24]</td> <td>1,69 [0,93;3,07]</td> </tr> <tr> <td>Myalgie</td> <td>0,5 [0,3;0,82]</td> <td>0,53 [0,32;0,87]</td> <td>0,76 [0,48;1,2]</td> </tr> <tr> <td>Schwindelgefühl</td> <td>0,78 [0,48;1,25]</td> <td>0,82 [0,51;1,33]</td> <td>1,1 [0,7;1,74]</td> </tr> <tr> <td>Arthralgie</td> <td>0,41 [0,23;0,73]</td> <td>0,43 [0,24;0,77]</td> <td>0,65 [0,39;1,08]</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td>0,17 [0,07;0,4]</td> <td>0,18 [0,08;0,43]</td> <td>0,43 [0,23;0,82]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhö</td> <td>0,52 [0,32;0,84]</td> <td>0,55 [0,34;0,89]</td> <td>0,84 [0,53;1,32]</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0,28 [0,12;0,64]</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>0,16 [0,06;0,4]</td> <td>0,17 [0,07;0,42]</td> <td>0,43 [0,22;0,83]</td> </tr> <tr> <td>Depression</td> <td>0,39 [0,22;0,71]</td> <td>0,41 [0,23;0,75]</td> <td>0,84 [0,48;1,47]</td> </tr> </table>				Grippeähnliche Symptome	0,15 [0,07;0,33]	0,16 [0,07;0,35]	0,32 [0,18;0,57]	Juckreiz	0,43 [0,26;0,72]	0,45 [0,27;0,76]	0,84 [0,51;1,38]	Anämie	0,68 [0,39;1,17]	0,72 [0,41;1,24]	1,69 [0,93;3,07]	Myalgie	0,5 [0,3;0,82]	0,53 [0,32;0,87]	0,76 [0,48;1,2]	Schwindelgefühl	0,78 [0,48;1,25]	0,82 [0,51;1,33]	1,1 [0,7;1,74]	Arthralgie	0,41 [0,23;0,73]	0,43 [0,24;0,77]	0,65 [0,39;1,08]	Fieber	0,17 [0,07;0,4]	0,18 [0,08;0,43]	0,43 [0,23;0,82]	Diarrhö	0,52 [0,32;0,84]	0,55 [0,34;0,89]	0,84 [0,53;1,32]	Neutropenie	-	-	0,28 [0,12;0,64]	Schmerzen	0,16 [0,06;0,4]	0,17 [0,07;0,42]	0,43 [0,22;0,83]	Depression	0,39 [0,22;0,71]	0,41 [0,23;0,75]	0,84 [0,48;1,47]	
Grippeähnliche Symptome	0,15 [0,07;0,33]	0,16 [0,07;0,35]	0,32 [0,18;0,57]																																														
Juckreiz	0,43 [0,26;0,72]	0,45 [0,27;0,76]	0,84 [0,51;1,38]																																														
Anämie	0,68 [0,39;1,17]	0,72 [0,41;1,24]	1,69 [0,93;3,07]																																														
Myalgie	0,5 [0,3;0,82]	0,53 [0,32;0,87]	0,76 [0,48;1,2]																																														
Schwindelgefühl	0,78 [0,48;1,25]	0,82 [0,51;1,33]	1,1 [0,7;1,74]																																														
Arthralgie	0,41 [0,23;0,73]	0,43 [0,24;0,77]	0,65 [0,39;1,08]																																														
Fieber	0,17 [0,07;0,4]	0,18 [0,08;0,43]	0,43 [0,23;0,82]																																														
Diarrhö	0,52 [0,32;0,84]	0,55 [0,34;0,89]	0,84 [0,53;1,32]																																														
Neutropenie	-	-	0,28 [0,12;0,64]																																														
Schmerzen	0,16 [0,06;0,4]	0,17 [0,07;0,42]	0,43 [0,22;0,83]																																														
Depression	0,39 [0,22;0,71]	0,41 [0,23;0,75]	0,84 [0,48;1,47]																																														
	<p>1) Analyse schließt SA-Population ein (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben).</p> <p>2) Der Anteil der Patienten mit Ereignis ist bezogen auf alle randomisierten Patienten.</p> <p>3) Für alle Patienten im Arm SOF + RBV 12 Wochen, die vor Behandlungsbeginn die Studie abgebrochen haben, wird angenommen, sie hätten jeweils eines der genannten UE-Ereignis gehabt; für die entsprechenden Patienten der Vergleichsgruppe wird angenommen, sie hätten keines der genannten UE-Ereignisse gehabt.</p> <p>4) RR wurde nicht berechnet, da die Fallzahl im Vergleichsarm 0 war.</p> <p>5) Ersetzungsstrategie wurde für diese UE nicht umgesetzt, da es extrem unplausibel ist, dass alle 7 unbehandelten Patienten im Sofosbuvir-Arm verstorben wären bzw. ein therapiebedingtes SUE erlitten hätten.</p> <p>Abkürzungen: PEG = Peginterferon; RBV = Ribavirin; SOF = Sofosbuvir; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse</p>																																																

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7,8	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Unterschiedliche Behandlungsdauer in den Armen der RCT FISSION⁸ und Verzerrungspotential beim Vergleich von unerwünschten Wirkungen</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die RCT FISSION wurde offen durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug im Sofosbuvir-Arm 12 Wochen, im Vergleichsarm mit der Interferon-basierten Therapie 24 Wochen. Die unerwünschten Wirkungen (UE) wurden jeweils während der Behandlung sowie im Zeitraum von 30 Tagen nach der Behandlung erfasst. Schwerwiegende UE (SUE) wurden über die gesamte Dauer der Studie erfasst.</p> <p>Die unterschiedliche Behandlungsdauer und die daraus resultierende unterschiedliche Beobachtungsdauer führt aus Sicht von GILEAD nicht zu einer unzulässigen Verzerrung in Bezug auf den Endpunkt UE.</p> <p>Auch in der realen Versorgungssituation würden die Patienten mit Sofosbuvir plus Ribavirin nur über 12 Wochen behandelt. Es ist zu</p>	<p>Die Studie FISSION wird als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da sämtliche Auswertungen auf dem Full Analysis Set (FAS), d.h. den Patienten mit Genotyp 2, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben, basieren. Insgesamt wurden 9% der randomisierten Patienten mit Genotyp 2 nicht berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>Die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von Sofosbuvir plus Ribavirin, aufgrund derer, trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR 24, eine hohe Ergebnissicherheit angenommen und somit ein Hinweis abgeleitet wird.</p>

⁸ FISSION war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde. In den Behandlungsarmen unter Sofosbuvir + Ribavirin bzw. Peginterferon alfa 2a + Ribavirin erhielten die Patienten gewichtsabhängige Ribavirin-Dosen von 1.000 – 1.200 mg/Tag bzw. eine gewichtsunabhängige Dosis von 800 mg/Tag. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und nach Zirrhose (Vorliegen versus Fehlen), HCV-Genotyp (2 versus 3) und HCV-RNA-Ausgangskonzentration (< 6 log₁₀ I.E./ml versus ≥ 6 log₁₀ I.E./ml) stratifiziert. Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 wurden in einem ungefähren Verhältnis von 1:3 in die Studie aufgenommen. (Fachinformation Sovaldi®)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwarten, dass Patienten vor allem während der Behandlung sowie ggf. nach Therapieende arzneimittelbedingte UE entwickeln. Der Zeitraum nach Therapieende wird in der Studie durch eine zusätzliche Beobachtungsdauer von 30 Tagen erfasst.</p> <p>Bei Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin würde die Behandlungsdauer in der realen Versorgungssituation 24 Wochen dauern. Damit wäre der Zeitraum, in dem UE auftreten könnten, doppelt so lang.</p> <p>Um die Kritik des IQWiG zu adressieren, wurden nachträglich Analysen durchgeführt, um eine Darstellung zu ermöglichen, in der die <u>Behandlungsdauer</u> in beiden Gruppen gleich lang war (s. Tabelle 4).</p> <p>Details sind in der Anlage 1 zur Stellungnahme dargestellt ebenso wie die Ergebnisse zu unterschiedlichen Ersetzungsstrategien zum Ausgleich der fehlenden Analyse nach dem ITT-Prinzip.</p> <p>Die in Tabelle 4 zusammengefassten Ergebnisse zeigen keine prinzipiellen Unterschiede zwischen den Vergleichen. Somit ist davon auszugehen, dass die unterschiedliche Behandlungsdauer nicht zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse geführt hat.</p> <p>Tabelle 4: Gegenüberstellung der Ergebnisse für UE, die jeweils während der gesamten Behandlungsdauer sowie in den 30 Tagen danach bzw. in den ersten 12 Wochen nach Beginn der Therapie</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
auftraten			
UE-Kategorie	UE-Endpunkt	SOF+RBV 12 Wochen vs. PEG + RBV 24 Wochen 1) RR [95%KI]	
		UE gesamte Dauer Therapie plus 30 Tage	UE erste 12 Wochen der Therapie
Zusammenfassung UE	UE gesamt	0,9 [0,85;0,95]	0,9 [0,84;0,95]
	UE Schwere >3	0,38 [0,23;0,64]	0,46 [0,25;0,83]
	UE gesamt, therapiebedingt	0,76 [0,7;0,83]	0,77 [0,71;0,84]
	UE Schwere >3, therapiebedingt	0,19 [0,09;0,41]	0,28 [0,13;0,61]
	SUE	2,21 [0,58;8,47]	2,37 [0,46;12,12]
	SUE, therapiebedingt	Nicht berechnet	Nicht berechnet
	Abbruch wegen UE	0,1 [0,03;0,32]	0,14 [0,04;0,45]
	Tod	Nicht berechnet	Nicht berechnet
UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Fatigue	0,65 [0,53;0,8]	0,69 [0,57;0,85]
	Kopfschmerzen	0,56 [0,44;0,73]	0,55 [0,42;0,71]
	Übelkeit	0,62 [0,45;0,87]	0,67 [0,48;0,94]
	Schlaflosigkeit	0,42 [0,29;0,62]	0,43 [0,29;0,63]
	Appetitlosigkeit	0,37 [0,22;0,62]	0,4 [0,24;0,69]
	Exanthem	0,51 [0,32;0,82]	0,63 [0,38;1,05]
	Reizbarkeit	0,59 [0,37;0,95]	0,64 [0,4;1,03]
	Schüttelfrost	0,15 [0,07;0,34]	0,13 [0,06;0,31]

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<table border="1" data-bbox="277 539 1158 967"> <tbody> <tr> <td>Grippeähnliche Symptome</td> <td>0,15 [0,07;0,33]</td> <td>0,15 [0,07;0,33]</td> </tr> <tr> <td>Juckreiz</td> <td>0,43 [0,26;0,72]</td> <td>0,55 [0,32;0,96]</td> </tr> <tr> <td>Anämie</td> <td>0,68 [0,39;1,17]</td> <td>1,19 [0,63;2,24]</td> </tr> <tr> <td>Myalgie</td> <td>0,5 [0,3;0,82]</td> <td>0,51 [0,31;0,86]</td> </tr> <tr> <td>Schwindelgefühl</td> <td>0,78 [0,48;1,25]</td> <td>0,83 [0,51;1,34]</td> </tr> <tr> <td>Arthralgie</td> <td>0,41 [0,23;0,73]</td> <td>0,39 [0,22;0,71]</td> </tr> <tr> <td>Fieber</td> <td>0,17 [0,07;0,4]</td> <td>0,16 [0,06;0,4]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhö</td> <td>0,52 [0,32;0,84]</td> <td>0,53 [0,31;0,88]</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>0,16 [0,06;0,4]</td> <td>0,17 [0,07;0,43]</td> </tr> <tr> <td>Depression</td> <td>0,39 [0,22;0,71]</td> <td>0,49 [0,26;0,94]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="277 979 1158 1027">1) Analyse jeweils für die Safety-Analysis-Population (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben).</p> <p data-bbox="277 1040 1158 1088">Abkürzungen: PEG = Peginterferon; RBV = Ribavirin; SOF = Sofosbuvir; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse</p> <p data-bbox="277 1155 636 1187"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul data-bbox="277 1206 1158 1374" style="list-style-type: none"> Die Vorgehensweise in der FISSION-Studie spiegelt die tatsächliche Versorgungssituation wider und darf nicht als unzulässige Verzerrung gewertet werden, die laut IQWiG nur eine eingeschränkte Bewertung zum Komplex Nebenwirkungen ermöglicht. 	Grippeähnliche Symptome	0,15 [0,07;0,33]	0,15 [0,07;0,33]	Juckreiz	0,43 [0,26;0,72]	0,55 [0,32;0,96]	Anämie	0,68 [0,39;1,17]	1,19 [0,63;2,24]	Myalgie	0,5 [0,3;0,82]	0,51 [0,31;0,86]	Schwindelgefühl	0,78 [0,48;1,25]	0,83 [0,51;1,34]	Arthralgie	0,41 [0,23;0,73]	0,39 [0,22;0,71]	Fieber	0,17 [0,07;0,4]	0,16 [0,06;0,4]	Diarrhö	0,52 [0,32;0,84]	0,53 [0,31;0,88]	Neutropenie	-	-	Schmerzen	0,16 [0,06;0,4]	0,17 [0,07;0,43]	Depression	0,39 [0,22;0,71]	0,49 [0,26;0,94]	
Grippeähnliche Symptome	0,15 [0,07;0,33]	0,15 [0,07;0,33]																																	
Juckreiz	0,43 [0,26;0,72]	0,55 [0,32;0,96]																																	
Anämie	0,68 [0,39;1,17]	1,19 [0,63;2,24]																																	
Myalgie	0,5 [0,3;0,82]	0,51 [0,31;0,86]																																	
Schwindelgefühl	0,78 [0,48;1,25]	0,83 [0,51;1,34]																																	
Arthralgie	0,41 [0,23;0,73]	0,39 [0,22;0,71]																																	
Fieber	0,17 [0,07;0,4]	0,16 [0,06;0,4]																																	
Diarrhö	0,52 [0,32;0,84]	0,53 [0,31;0,88]																																	
Neutropenie	-	-																																	
Schmerzen	0,16 [0,06;0,4]	0,17 [0,07;0,43]																																	
Depression	0,39 [0,22;0,71]	0,49 [0,26;0,94]																																	

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Vielmehr muss die kürzere Behandlungsdauer mit den Sofosbuvir-basierten Regimen als ein großer patienten- und versorgungsrelevanter Vorteil dieses innovativen Arzneimittels gewertet werden, der die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von therapiebedingten UE deutlich verringert. 	
<p>Seite 8 Mitte</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG: Aus der RCT FISSION lassen sich <u>keine quantitativen Aussagen</u> zum Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Wie oben ausgeführt, begründen weder die Nicht-Umsetzung des ITT-Prinzips noch die unterschiedliche Beobachtungsdauer die Nicht-Berücksichtigung der Ergebnisse der RCT FISSION <u>für quantitative Aussagen</u> zum Schadenspotenzial von Sofosbuvir. Darüber hinaus ist es unerheblich, dass die UE nur teilweise für Patienten mit Genotyp-2-Infektion dargestellt wurden, weil vom HCV-Genotyp keine Auswirkungen auf Art und Häufigkeit der UE zu erwarten sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei Berücksichtigung der unten dargestellten Ergebnisse für die Ableitung quantitativer Aussagen zum Schadenspotenzial ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens in Bezug auf UE für Sofosbuvir</p>	<p>Die Studie FISSION wird als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da sämtliche Auswertungen auf dem Full Analysis Set (FAS), d.h. den Patienten mit Genotyp 2, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben, basieren. Insgesamt wurden 9% der randomisierten Patienten mit Genotyp 2 nicht berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>Die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von Sofosbuvir plus Ribavirin, aufgrund derer, trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR 24, eine hohe Ergebnissicherheit angenommen und somit ein Hinweis abgeleitet wird.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Teil-Population der therapienaiven Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 2 möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die im Modul 4 des Dossiers dargestellten Ergebnisse zu UE der RCT FISSION (Abschnitt 4.3.1.3.2): Diese zeigen einen Vorteil für Sofosbuvir hinsichtlich UE insgesamt, therapiebedingte UE, UE mit einer Schwere >3, therapiebedingte UE mit einer Schwere >3, Abbruch wegen UE, psychiatrische Ereignisse, Schlaflosigkeit, Depression, Fatigue und Exanthem • <u>Die vom IQWiG in der Dossierbewertung zusätzlich aufbereiteten Ergebnisse zu UE,</u> die bei mindestens 10% der Patienten auftraten (siehe Tabelle 29 im Anhang B): Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass alle genannten UE bei Patienten im Sofosbuvir-Arm seltener auftraten als im Vergleichsarm. Dies betrifft allgemeine Erkrankungen und Beschwerden, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Stoffwechsel und Ernährungsstörungen sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen. • Die mit dieser Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Analysen für UE, die in beiden Therapiearmen im Zeit- 	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>raum der ersten 12 Wochen nach Therapiebeginn auftraten, so dass der Beobachtungszeitraum für beide Arme gleich lang war und die Patienten in beiden Armen im Beobachtungszeitraum unter Therapie waren. Diese Analysen zeigten ein ähnliches Ergebnis wie die zu den Analysen mit jeweils unterschiedlicher Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4 und Anlage 1 zur Stellungnahme).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die mit dieser Stellungnahme vorgelegten zusätzlichen Analysen, bei denen mit unterschiedlichen Ersetzungsstrategien gezeigt wurde, dass bei Einhaltung des ITT-Prinzips kein grundsätzlich anderes Ergebnis zu erwarten wäre (siehe Tabelle 3 und Anlage 1 zur Stellungnahme). 	
<p>Seite 41</p>	<p><u>Fragestellung 6 (Patienten mit HIV-Koinfektion GT 1-6)</u></p> <p><u>Anmerkung – Vorlage zusätzlicher Ergebnisse (IFN-geeignete, therapienaive HIV-Koinfizierte (GT1):</u></p> <p>Für Interferon-geeignete Patienten mit CHC durch Genotyp 1 und einer HIV-Ko-Infektion ist die Anwendung einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin zugelassen.</p> <p>Für dieses Therapieregime konnte bei der genannten Patienten-</p>	<p><i>HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion</i></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)</i></p> <p>In der PHOTON Studie liegen die SVR Raten des Genotyp 1 (therapienaiv), Genotyp 2 (therapienaiv, therapieerfahren) und des Genotyp 3 (therapieerfahren) zwischen 76 % (Genotyp 1, therapienaiv) und 93 % (Genotyp 2, therapieerfahren). Die SVR Raten in Abhängigkeit des Zirrhosestatus (Zirrhose ja/nein) liegen zwischen 60 %</p>

gruppe zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers kein Zusatznutzen gezeigt werden, weil noch keine Daten vorlagen. Zwischenzeitlich liegen jedoch Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 sowie zu UE aus der Studie P7977-1910 vor, die als einarmige Arzneimittel-Interaktionsstudie geplant war:

- Auf Basis der Ergebnisse zu SVR24 und UE wurden nicht adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt.
- Vergleichstherapie war die 48-wöchige Anwendung von Peginterferon mit Ribavirin.
- Details zur Studie und den Studien, aus denen Arme für die Vergleichstherapie eingeschlossen wurden, finden sich in der Anlage 1 zur Stellungnahme.

Die Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Es ist ein **dramatischer Effekt für das Sofosbuvir-basierte Regime zu verzeichnen.**

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse zu nicht adjustierten indirekten Vergleichen für Patienten mit CHC durch Genotyp 1 und HIV-Ko-Infektion: Endpunkt SVR

Sofosbuvir-basiertes Regime	Vergleichstherapie	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N (%)		SOF-basierte Regime vs. Vergleichstherapie RR [95%KI]; p-Wert	
		SOF-basiert	Vergleichstherapie	Responder	Non-Responder
SOF + PEG + RBV 12 W	PEG + RBV 48 W	21/23 (91,3)	125/472 (26,5)	3.45 [2.83; 4.20]; < 0,001	0.12 [0.03; 0.45]; < 0,001

Abkürzungen: PI = Proteasehemmer; PEG = Peginterferon; RBV = Ribavirin; RGT = Response-gesteuerte Therapie; SOF = Sofosbuvir; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR = Telaprevir, UE = unerwünschte Ereignisse; W = Wochen

Die Ergebnisse zu den UE-Endpunkten sind in Tabelle 6 zu-

(Genotyp 1, therapienaiv, mit Zirrhose) und 100 % (Genotyp 3, therapieerfahren, ohne Zirrhose).

Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und unter Berücksichtigung der Studiengröße (N=168 [Genotyp 1 (therapienaiv), Genotyp 2 (therapienaiv, therapieerfahren), Genotyp 3 (therapieerfahren)]) wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.

Nebenwirkungen

Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten mit HIV Koinfektion bei Genotyp 1,3,4,5,6 mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin plus Peginterferon über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Bei Genotyp 3 ist auch eine Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen möglich.

Bei Genotyp 2 erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten mit HIV Koinfektion mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.

Für die Behandlung von HCV Patienten mit HIV Koinfektion (Genotypen 1 bis 6) (therapienaiv, therapieerfahren) ist gemäß Fachinformation eine duale Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) in einem Behandlungszyklus von 48 Wochen durchzuführen.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch den vergleichsweise wesentlich kürzeren Behandlungszyklus der Sofosbuvir-haltigen Therapieregime sowie durch das Interferon-freie Therapieregime „Sofosbuvir plus Ribavirin“ gegenüber der dualen Thera-

sammengefasst: Für das Sofosbuvir-basierte Regime zeigt sich ein Vorteil in Bezug auf die UE-Rate insgesamt und schwerwiegende UE (erheblicher Zusatznutzen), ein Nachteil hinsichtlich des Endpunkts Anämie.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse zu nicht adjustierten indirekten Vergleichen für Patienten mit CHC durch Genotyp 1 und HIV-Ko-Infektion: Endpunkt UE

UE	Sofosbuvir-basiertes Regime	Vergleichstherapie	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N (%)		SOF-basiert vs. Vergleichstherapie RR [95%KI]
			SOF-basiert	Vergleichstherapie	
UE	SOF + PEG + RBV 12 W	PEG + RBV 48 W	16/23 (69,6)	495/513 (96,5)	0,72 [0,55;0,95]
SUE			0/23 (0,0)	55/331 (16,6)	nicht berechnet
UE Schwere >3			7/23 (30,4)	100/182 (55,0)	0,55 [0,29;1,04]
Abbruch wegen UE			2/23 (8,7)	62/595 (11,0)	0,79 [0,21;3,04]
Tod			0/23 (0,0)	2/331 (0,6)	nicht berechnet
Anämie			12/23 (52,2)	184/565 (32,6)	1,6 [1,06;2,41]
Abkürzungen: PEG = Peginterferon; RBV = Ribavirin; SOF = Sofosbuvir; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschte Ereignisse; W = Wochen					

Vorgeschlagene Änderung

- Für die Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin über 12 Wochen (zulassungskonforme Dosierung) bei therapie-naiven HIV-Ko-infizierten Patienten (Genotyp 1) ist ein Zusatznutzen auf Basis der zwischenzeitlich verfügbaren Ergebnisse der Studie P7977-1910 dokumentiert.
- Aufgrund des dramatischen Effektes (SVR) ist der Zusatznutzen erheblich. Das Nebenwirkungsprofil ist insgesamt günstiger als

pie ein Vorteil bezüglich der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen gesehen.

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

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studien für die Patientengruppe HCV/HIV Koinfizierte und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

	<p>das der Vergleichstherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sofosbuvir hat im Vergleich zu einer PEG + RBV Therapie einen erheblichen Zusatznutzen für den patientenrelevanten Endpunkt Nebenwirkungen. 	
<p>Seite 46</p>	<p><u>Fragestellung 6: (CHC-Patienten mit HIV-Koinfektion)</u></p> <p>Kritikpunkt des IQWiG: „<i>Zur Fragestellung 6 liegen keine angemessenen Analysen vor. Damit ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für CHC Patienten mit HIV-Koinfektion nicht belegt.</i>“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Eine Behandlung mit Sofosbuvir von HIV-Koinfizierten Patienten ist genau so effektiv wie bei HCV-monoinfizierten Patienten. In der Fachinformation (Tabelle 1, Sternchentext) wird darauf hingewiesen, dass die Therapieempfehlungen Patienten mit HIV-Koinfektion einschließen.</p> <p><i>Therapienaive CHC-Patienten (Genotyp 2) mit HIV-Koinfektion:</i> Für den Endpunkt SVR wurden 3 Studien für die relevante Population herangezogen (siehe Modul 4, Seite 291).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ableitung eines Zusatznutzens ist auf Basis der Daten möglich.</p>	<p>Es wird auf die Kommentierung auf S. 160 ff. verwiesen.</p>

<p>S 79/80</p>	<p>Annahmen zur Kostenberechnung</p> <p>Zitat Dossierbewertung des IQWiG: „Die hier getroffenen Annahmen sind aber zum Teil strittig, so z. B. wenn der pU die Tablettenzahl und nicht die Packungszahl zur Berechnung der Jahrestherapiekosten heranzieht. Es ist daher explizit darauf hinzuweisen, dass eine Änderung dieser Annahmen zu einer deutlichen Veränderung der Jahrestherapiekosten führen kann.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Berechnung der Kosten basiert für alle Therapieregime auf der Tabletten- und nicht der Packungszahl. Möglicherweise werden dadurch die Kosten unterschätzt. Diese Unterschätzung gilt jedoch für alle Therapieregime, also sowohl für die Sofosbuvir-basierte Therapie wie auch die Vergleichstherapie. Die Größenordnung der Kosten würde sich durch eine Berücksichtigung der Packungszahl als Grundlage der Berechnung nicht ändern. Zudem gibt es für Sofosbuvir nur eine Packungsgröße mit 28 Tabletten. Eine Packung reicht somit für vier Wochen. Damit führte für Sofosbuvir eine Berechnung auf Basis der Packungszahl weder für die 12- noch die 24-wöchige Therapie zu einem anderen Ergebnis als die Berechnung auf Basis der Tablettenzahl. Das Modul 3 macht außerdem keine Vorgaben, ob für die Berechnung die Tabletten- oder die Packungszahl zu berücksichtigen ist.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Therapiekosten wie auch die Jahrestherapiekosten sind dem Beschluss sowie den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
<p>S. 80</p>	<p><i>Zitat Dossierbewertung des IQWiG: „Bei BOC/TVR vernachlässigt der pU den Herstellerrabatt, was zu einer Überschätzung der Kosten einer BOC/TVR-haltigen Therapie führt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es wurde eine aktualisierte Kostenberechnung vorgelegt (siehe Anlage 2 zu dieser Stellungnahme). Diese berücksichtigt den Herstellerrabatt.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Therapiekosten wie auch die Jahrestherapiekosten sind dem Beschluss sowie den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	
S. 80	<p>Kostenberechnung: Schwangerschaftstests, verkürzte Therapieregime und HCV-RNA-Bestimmung unter Sofosbuvir-Regime</p> <p>Zitat Dossierbewertung des IQWiG: „Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind ausführlich dargestellt und größtenteils plausibel. Dennoch vernachlässigt der pU den monatlichen Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Patientinnen sowie den Partnerinnen der Patienten bei einer Ribavirin-haltigen Therapie [4]. Für die HCV-RNA-Bestimmung berechnet der pU die Kosten sowohl für eine Therapiedauer von 24 Wochen als auch von 48 Wochen in der gleichen Höhe, d. h. 4 HCV-RNA-Bestimmungen für PEG + RBV. Bei der 3er-Therapie SOF + PEG + RBV und der 2er-Therapie SOF + RBV entfällt diese Bestimmung. Dieses Vorgehen ist insbesondere für SOF + PEG + RBV und SOF + RBV nicht plausibel, da beide Therapien Ribavirin beinhalten, dessen Fachinformation regelmäßige HCV-RNA-Bestimmungen vorsieht.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Kosten für den Schwangerschaftstest wurden in der aktualisierten Kostenberechnung nicht berücksichtigt (siehe Anlage 2 zu dieser Stellungnahme), da sie im Vergleich zu den übrigen Kosten vernachlässigbar gering sind. Für SOF + PEG + RBV und SOF + RBV wurde keine HCV-RNA-Bestimmung berücksichtigt, weil diese Bestimmung unter einer Therapie mit Sofosbuvir nicht erforderlich ist [12]. Die Fachinformation für Ribavirin sieht die regelmäßige Bestimmung der HCV-RNA vor. Diese Vorgabe bezieht sich aber eindeutig auf die Anwendung von Ribavirin in Kombination mit</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Therapiekosten wie auch die Jahrestherapiekosten sind dem Beschluss sowie den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

	<p>(Peg)interferon und dient der Planung der Therapiedauer. Unter einer Kombination mit SOF + PEG + RBV und SOF + RBV ist eine Kontrolle der HCV-RNA nicht vorgesehen und muss daher für die Kostenberechnung auch nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
S. 80	<p>Jahrestherapiekosten</p> <p>Zitat Dossierbewertung des IQWiG: „Die Jahrestherapiekosten werden nach Patientengruppen getrennt dargestellt. Ohne weitere Begründung bezieht der pU aber die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht mit ein in die von ihm ausgewiesenen Jahrestherapiekosten, die sich damit ausschließlich aus den Arzneimittelkosten pro Jahr zusammensetzen. Dieses Vorgehen stellt eine systematische Unterschätzung dar. Dennoch sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in ihrer Größenordnung plausibel, da die Arzneimittelkosten über 95 % an den gesamten Jahrestherapiekosten ausmachen, wenn auch die zusätzlichen von der Fach- und Gebrauchsinformation getriebenen Leistungen einbezogen werden. Außerdem gibt es eine Überschätzung der Kosten der BOC/TVR-haltigen Therapie aufgrund des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Anlage 2 zu dieser Stellungnahme wird eine aktualisierte Kostenberechnung vorgelegt, die sowohl die Zusatzkosten als auch die Herstellerrabatte berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Therapiekosten wie auch die Jahrestherapiekosten sind dem Beschluss sowie den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

<p>S. 82</p>	<p>Zitat Dossierbewertung des IQWiG: „Der pU zitiert in Abschnitt 3.4.1 die relevanten Abschnitte aus der Fachinformation (4.2 bis 4.6) von Sofosbuvir [3]. Angaben zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (4.7) fehlen.</p> <p>Gemäß den Angaben des pU in Abschnitt 3.4.2 liegen auf Basis des European Public Assessment Reports (EPARs) keine Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (gemäß Anhang IV) vor [95].</p> <p>Im Abschnitt 3.4.3 des Dossiers befindet sich eine deutsche Übersetzung der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“). Die Angaben sind im Abgleich mit dem Risk Management Plan des EPARs unvollständig [95]. Der pU berichtet mehrere laufende bzw. geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan nicht.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Literatur zu dieser Stellungnahme enthält ergänzende Angaben zu den laufenden und geplanten Pharmakovigilanz-Maßnahmen [13].</p> <p>Außerdem ist in der Literatur zu dieser Stellungnahme die aktuelle Fachinformation von Sofosbuvir/Sovaldi® genannt, die unter 4.7 Hinweise zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gibt. Diese lauten: „Sovaldi hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass während der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin über Erschöpfung und Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindelgefühl und Sehstörungen berichtet wurde“ [12].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Therapiekosten wie auch die Jahrestherapiekosten sind dem Beschluss sowie den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
--------------	---	---

S. 86	<p>Zitat Dossiebewertung des IQWiG: „Für Patienten mit CHC vom Genotyp 1 außer therapienaiven Patienten mit Zirrhose stellt der pU die Kosten von PEG + RBV über 48 und 72 Wochen dar. Es fehlt jedoch eine Kostendarstellung von PEG + RBV über 24 Wochen.</p> <p>Für Patienten mit CHC vom Genotyp 2,3 stellt der pU die Kosten von PEG + RBV über 24 und 48 Wochen dar. Es fehlt jedoch eine Kostendarstellung von PEG + RBV über 16 Wochen.</p> <p>Für Patienten mit CHC vom Genotyp 4 stellt der pU die Kosten von PEG+RBV über 48 Wochen dar. Es fehlt jedoch eine Kostendarstellung von PEG + RBV über 24 Wochen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die vorgelegte Kostenberechnung enthält keine Kostendarstellung von PEG + RBV über 24 Wochen bei Patienten mit Genotyp 1 bzw. Genotyp 4 sowie für PEG + RBV über 16 Wochen bei Genotyp 2,3. Der Grund für diese Vorgehensweise ist, dass es sich bei diesen Therapie nicht um die Standard-Anwendung handelt, sondern diese verkürzte Therapiedauer nur für bestimmte Patienten in Betracht kommt (Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast, Patienten mit einem frühen virologischen Ansprechen). Zudem sieht die Fachinformation dieses Vorgehen nicht regelhaft vor, sondern gibt an, dass es in Betracht gezogen werden kann. Es liegen allerdings keine Daten dazu vor, wie hoch der Anteil von Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast oder frühem virologischen Ansprechen ist. Es hätten zur Berechnung der Kosten also weitere Annahmen getroffen werden müssen, wodurch die Berechnung unsicherer geworden</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Therapiekosten wie auch die Jahrestherapiekosten sind dem Beschluss sowie den Tragenden Gründen zu entnehmen.

	<p>wäre. Daher wurde auf die genannte Kostendarstellung verzichtet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	
100	<p><u>Kriterien zur Einschätzung der fehlenden Eignung für eine IFN Therapie:</u></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG nennt <u>drei</u> Patientengruppen bei denen GILEAD davon ausgeht, dass diese nicht (mehr) für eine Interferon-Therapie geeignet seien:</p> <p><i>„1) Patienten mit einer Interferon-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit</i></p> <p><i>2) Patienten, die zuvor auf eine Interferontherapie nicht angesprochen haben bzw. einen Relaps erfahren haben, es sei denn, dass die vorausgegangene Therapie nicht optimal, z. B. unterdosiert, gegeben wurde</i></p> <p><i>3) Patienten mit bestimmten Komorbiditäten (z. B. Autoimmunerkrankungen, Hämoglobinopathien, asymptomatische koronare Herzerkrankungen / unbehandelter Hypertonus / vaskuläre Erkrankungen, unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen, Epilepsie, Polyneuropathie, frühere schwere Depression, Suizidversuche in der Vorgeschichte, aktuell bestehende psychische Erkrankungen, unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, Neurodermitis, Psoriasis, Sarkoidose, Retinopathien)“</i></p> <p><u>Diese Definition ist nicht richtig.</u> GILEAD hat an keiner Stelle im Dossier behauptet, dass Relapser und Non-Responder nicht für eine Interferon-Therapie geeignet wären.</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin) <p>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.</p> <p>Für therapienaive Patienten mit Zirrhose (Genotyp 1) belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Genotyp 2-6 die duale Therapie mit Peginterferon alfa

<p>Das IQWiG vermischt an dieser Stelle zwei Aspekte – den Aspekt von Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe dazu nächster Punkt, nächste Tabellenzeile) und den Aspekt der Interferon-Nicht-Eignung:</p> <p>GILEAD beschreibt im Dossier (s. Modul 3a, Seite 20 und 21), dass Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Therapie mit Interferon nicht (mehr) geeignet sind, auch anhand</p> <ul style="list-style-type: none"> • des Vorliegens von Komorbiditäten • oder einer Interferon-Unverträglichkeit definiert werden – <p>und beschreibt im Dossier die dafür jeweils zutreffenden Kriterien (siehe weiter unten). Da für diese Patientenpopulationen (also diejenigen mit Komorbiditäten und diejenigen mit Interferon-Unverträglichkeit) keine Therapieoption besteht, zieht GILEAD – wie im Dossier beschrieben - BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir heran. Die Gruppen der Relapser und Non-Responder sind an keiner Stelle im Dossier als nicht-geeignet für eine Interferon-Therapie benannt.</p> <p>Die in der IQWiG-Bewertung inkorrekt wiedergegebene Definition für die IFN-ungeeigneten Patienten (unter Auflistung der oben mit den Punkten 1) bis 3) benannten drei Patientengruppen) bezieht sich – und hier liegt die Vermischung vor - auf die Patientengruppen, für die GILEAD im G-BA Beratungsantrag BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt.</p> <p><u>GILEAD hat für die folgenden Patientengruppen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:</u></p> <p>„Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die für eine Therapie mit Interferon nicht geeignet sind oder 	<p>und Ribavirin (therapienaiv und therapieerfahren).</p> <p>Es wird zudem auf die Herleitung der zVT in den Tragenden Gründen verwiesen.</p>
--	---

2. die mit HCV Genotyp 1 infiziert sind und Therapieversager nach Proteasehemmer Therapie sind oder
 3. die mit HCV Genotyp 2,3,4,5,6 infiziert sind und Therapieversager sind
- ist Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.“

Vorgeschlagene Änderung:

Korrekte Wiedergabe der von GILEAD benannten beiden Gruppen - Vorliegen von Komorbiditäten oder einer Interferon-Unverträglichkeit - für die eine IFN-Therapie aus medizinischen Gründen nicht (mehr) geeignet ist. Die von GILEAD im Dossier gewählte Bezeichnung für die IFN-ungeeignete Patienten lautet wie folgt (siehe Modul 3a, Seite 20 – 21):

„Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Therapie mit Interferon nicht (mehr) geeignet sind, werden auch anhand des Vorliegens von Komorbiditäten oder einer Interferon-Unverträglichkeit definiert:

- Vorliegen signifikanter Komorbiditäten, d.h. wenn aufgrund mindestens einer der folgenden Komorbiditäten ein Risiko anzunehmen ist, dass sich die Erkrankung bei Behandlung mit Interferon verschlechtert. Zu diesen Komorbiditäten zählen Autoimmunerkrankungen, signifikante psychiatrische Erkrankungen, Anfallsleiden, Retinopathien, unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, und hepatozelluläres Karzinom (HCC).
- Vorliegen einer Interferon-Unverträglichkeit, d.h. wenn eine Behandlung mit Interferon abgebrochen wurde, weil mindes-

	<p>tens einer der folgenden Zustände vorlag oder sich signifikant verschlechtert hat: Überempfindlichkeitsreaktion gegen Interferon, psychiatrische Erkrankungen, signifikante kognitive Beeinträchtigungen, Neuropathie, beeinträchtigende grippe-artige Symptome, gastrointestinale Toxizitäten, Thrombozytopenie, Neutropenie, Entwicklung einer Kolitis, nicht-alkoholbedingte Pankreatitis, ophthalmologische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen.</p> <p>Da für diese Patientenpopulation keine Therapieoption besteht, wird in dem vorliegenden Dossier BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.“</p>	
<p>Seite 101</p>	<p><u>Vergleichstherapie Best Supportive Care</u></p> <p>Kritikpunkt des IQWiG: Das IQWiG stellt fest, dass „für die Patientenpopulation mit fehlender Eignung für eine Interferontherapie“ der G-BA keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt habe.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Bezeichnung der Patientenpopulation ist nicht korrekt wiedergegeben.</p> <p>Richtig ist, dass für die Patientengruppen <u>„Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht geeignet oder die Therapieversager sind“</u> der G-BA keine Notwendigkeit zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen hat. Der G-BA begründete seine Position damit, dass zum Zeitpunkt der Beratung vor dem Hintergrund der offenen Formulierung des Anwendungsgebiets von Sofosbuvir unklar sei, welche Kombinationen von der Zulassung umfasst sein werden. Darüber hinaus sei die Darstellung eines möglichen Zusatznutzens einer</p>	<p>Es wird auch zu diesem Einwand auf die Herleitung der zVT in den Tragenden Gründen verwiesen.</p> <p>[...]</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa ist auf Basis einer Literaturrecherche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die zweckmäßige Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 bis 6 bei erwachsenen Patienten, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben. Aktuell ist auch ein Implementierungsprozess der Triple-Therapie (Proteaseinhibitor plus Peginterferon plus Ribavirin) in den Leitlinien zu beobachten.</p> <p>Zu berücksichtigen ist, dass für die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir eine Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V durch-</p>

<p>Interferon-freien Therapie innerhalb der bestimmten Patientengruppen möglich, zum Beispiel durch verringerte Nebenwirkungen oder Therapieabbrüche.</p> <p>In Abweichung von der Position des G-BA hat GILEAD für die folgenden Patientengruppen Best Supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie benannt:</p> <p>Definition Best Supportive Care (BSC): BSC wird allgemein als Therapie definiert, welche eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.⁹</p> <p>Im Therapiegebiet der CHC wird unter BSC verstanden, dass keine antivirale Therapie erfolgt. BSC beinhaltet alle Maßnahmen, die die Krankheitsprogression hinauszögern oder Komplikationen vermeiden.¹⁰ Diese unterstützenden Maßnahmen kommen bei <i>jedem</i> CHC-Patienten zur Anwendung.</p> <p><u>Wie von GILEAD dargestellt, ist Best Supportive Care (BSC) für die folgenden Patientengruppen mit chronischer Hepatitis C als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen:</u></p> <p>„Bei Patienten,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die für eine Therapie mit Interferon nicht geeignet sind oder 2. die mit HCV Genotyp 1 infiziert sind und Therapieversager nach Proteasehemmer Therapie sind oder 3. die mit HCV Genotyp 2,3,4,5,6 infiziert sind und Therapieversa- 	<p>geführt wurde. Die Beschlüsse aus März 2012 stellen im Ergebnis einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird insbesondere damit begründet, dass für einzelne Patientengruppen wie z.B. HCV/HIV Koinfizierte keine oder nur sehr wenige Daten vorliegen und dass ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen (Anämien) besteht.</p> <p>In Abwägung der Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerFO Kapitel 5 § 6 wurde die duale als auch die Triple-Therapie als für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage zeigt sich für die Triple-Therapie ein Vorteil bezüglich des Erreichens des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR = Sustained Virologic Response). Dem gegenüberzustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential der Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie, so dass hier eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren empfohlen wird. Für Patientengruppen für die bisher keine oder nur sehr begrenzt Daten für die Triple-Therapie (Genotyp 1 mit Zirrhose und HCV/HIV Koinfektion) vorliegen, wird gemäß den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der VerFO die duale Therapie als relevant angesehen.</p> <p>Die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind“ wird nicht gesehen. Laut Fachinformation von Sovaldi ist eine Interferon-freie Therapie [Sofosbuvir + Ribavirin] für HCV Patienten mit Genotyp 1,4,5,6 nur</p>
--	---

⁹ Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat [cited 2012 May 02]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf

¹⁰ Hierzu zählt beispielsweise die Vermeidung leberschädigenden Verhaltens (z.B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch, etc.). Im weiteren Krankheitsverlauf ist jedoch mit der Ausbildung einer Zirrhose zu rechnen, die zu weiteren Komplikationen (z.B. Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie) führen kann. Die Behandlung dieser Komplikationen erfolgt entsprechend den aktuellen Standards, wobei auch operative Behandlungsverfahren zur Anwendung kommen können. Das Spektrum reicht von Shunt-Operationen bei portalem Hochdruck, operativer Behandlung von Ösophagus-Varizen, bis hin zu einer Lebertransplantation bei Leberversagen oder hepatozellulärem Karzinom.

	<p>ger sind.“</p> <p>Bei Patienten mit CHC (Genotyp 1-6), die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht (mehr) geeignet sind und denen vor Zulassung von Sofosbuvir keine (weitere) antivirale Therapieoption zur Verfügung stand, war BSC die einzige Option.</p> <p>Daher war die Festlegung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie aus formalen, Dossier-technischen Gründen notwendig, weil sonst kein Messparameter definiert ist, um für diese Patientenpopulationen einen Zusatznutzen berechnen und ableiten zu können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anerkennung von BSC (was keine antiviraler Therapie entspricht) als zweckmäßige Vergleichstherapie für die benannten Patientengruppen • Anerkennung der Gründe, warum GILEAD BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat • Anerkennung eines Zusatznutzens für die unter 1-3 benannten Patienten. 	<p>eingeschränkt und in Einzelfällen zugelassen: „Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alfa ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alfa haben“. Des Weiteren wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass dieses Behandlungsregime nur für Patienten einzusetzen ist, bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist. Dies setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzung der Patientengruppe aufgrund dieser Merkmale, insbesondere der medizinischen Dringlichkeit, ist nicht gegeben. Die Bewertung der Interferon-freien Therapieregime mit dem Wirkstoff Sofosbuvir erfolgt im Beschluss im Rahmen der vergleichenden Bewertung für die festgelegten, nach Genotyp und Therapieerfahrung differenzierten Patientengruppen.</p>
Seite 110	<p><u>Kritikpunkt des IQWiG:</u></p> <p>In der ergänzenden Darstellung von vorgelegten Daten zu Patienten, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind, konstatiert das IQWiG, dass der pU für diesen Vergleich zum einen eine placebokontrollierte RCT, zum anderen einzelne Studienarme mit Sofosbuvir vorlegt, ohne hier einen Vergleich mit BSC vorzunehmen. Das IQWiG ist der Auffassung, dass die weiteren Untersuchungen daher für die Bewertung von Sofosbuvir gegenüber BSC ungeeignet sind.</p>	<p>Die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind“ wird nicht gesehen. Laut Fachinformation von Sovaldi ist eine Interferon-freie Therapie [Sofosbuvir + Ribavirin] für HCV Patienten mit Genotyp 1,4,5,6 nur eingeschränkt und in Einzelfällen zugelassen: „Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alfa ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alfa haben“. Des Weiteren wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass dieses Behandlungsregime nur für Patienten einzusetzen</p>

<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC: Mit BSC werden reine symptomlindernde, nicht antivirale Maßnahmen verbunden. Eine Heilung der CHC ist ohne antivirale Intervention nicht möglich (Spontanheilungsrate 0%).</p> <p>Aufgrund der fehlenden antiviralen Wirkung ist BSC hier kein „klassischer“ Komparator, sondern ein artifizielles Konstrukt, um überhaupt einen Vergleich benennen zu können. Da Sofosbuvir de facto als Solist zu sehen ist, war ein derartiges Konstrukt hier notwendig.</p> <p>Fakt ist jedoch, dass an dieser Stelle vollkommen irrelevant ist, ob die Patienten eine BSC erhalten haben oder nicht, da ohne antivirale Intervention (= BSC) keinesfalls eine SVR erreicht werden kann. Möglicherweise hat eine BSC positive Auswirkungen auf die HCV-Symptomatik – dem sind allerdings potentielle Nebenwirkungen einer BSC gegenüberzustellen. Im Übrigen ist davon auszugehen, dass die Patienten in der Placebo-kontrollierten Studie POSITRON¹¹ sogar eine intensiviertere BSC erhalten haben, da sie häufiger monitort und kontrolliert wurden.</p> <p>Darüber hinaus wurden in der Studie keine Sofosbuvir-spezifischen Nebenwirkungen identifiziert, und die Verträglichkeit unterschied sich nicht von der unter Placebo. Ganz im Gegenteil war die UE-bedingte Therapieabbruchrate in der Placebo-Gruppe sogar höher als in der Verum-Gruppe. Zusammenfassend ist ein virologischer Vergleich zwischen Sofosbuvir und BSC wissenschaftlich irrelevant,</p>	<p>ist, bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist. Dies setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzung der Patientengruppe aufgrund dieser Merkmale, insbesondere der medizinischen Dringlichkeit, ist nicht gegeben. Die Bewertung der Interferon-freien Therapieregime mit dem Wirkstoff Sofosbuvir erfolgt im Beschluss im Rahmen der vergleichenden Bewertung für die festgelegten, nach Genotyp und Therapieerfahrung differenzierten Patientengruppen.</p>
--	--

¹¹ POSITRON war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12-wochige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin (n = 207) mit Placebo (n = 71) bei Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und bei Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, verglichen wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert und nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Leberzirrhose stratifiziert (Fachinformation Sovaldi®).

da die SVR-Rate unter BSC stets und immer bei 0% liegen wird. Dem potentiell positiven Einfluss einer BSC auf die HCV-Symptomatik stehen potentielle Nebenwirkungen gegenüber. Und da es schlussendlich um die Heilung der HCV-Infektion geht, wäre selbst ein günstigeres Nebenwirkungsprofil unter BSC irrelevant, da Nebenwirkungen für eine Heilung in Kauf genommen werden würden. Ein Vergleich zwischen Sofosbuvir und BSC ist somit sowohl virologisch als auch im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil nicht zielführend.

Vorgeschlagene Änderung:

- Anerkennung der von GILEAD gewählten Vorgehensweise zur Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit Einzeldarstellung der Sofosbuvir Studien und Anerkennung eines erheblichen Zusatznutzens für Patienten, denen bis dato keine Therapieoptionen zur Verfügung standen und denen sich nun erstmalig die Möglichkeit einer Heilung der Hepatitis C bietet.

Darüber hinaus kritisiert das IQWiG, dass die Ergebnisse der vorgelegten Studien einzeln dargestellt werden und kein Vergleich der Studienergebnisse gegen die gewählte Vergleichstherapie (oder einen anderen Komparator) durchgeführt wurde. Die Kritik bezieht sich auf die Studien für Genotyp 1 (QUANTUM, Osinusi 2013), für Genotyp 2 oder 3 (FUSION, VALENCE), sowie auf Studien zu speziellen Patientengruppen, wie Patienten mit HIV-Koinfektion (PHOTON) bzw. HCC vor Lebertransplantation (P7977-2025).

Anmerkung:

Obwohl kein Vergleich gegen BSC in den Studien durchgeführt wurde und die Patienten nicht ausschließlich IFN-ungeeignete Patienten waren, bietet eine IFN-freie Therapie mit SOF/RBV die Möglichkeit eine SVR zu erreichen. Zusätzlich hat GILEAD Daten zu

unerwünschten Ereignissen mit den unterschiedlichen Therapieschemata (SOF/RBV 12W; 24W und bis zur Transplantation) dargestellt (siehe Tabelle 4-207, 4-208, Modul 4, Seite 464).

Tabelle 4-207 aus Modul 4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt UE – Anwendung von SOF/RBV über 12 bzw. 24 Wochen bei Patienten ohne Ko-Morbidität HIV oder HCC

Endpunkt	12 Wochen SOF/RBV N=187 ¹⁾		24 Wochen SOF/RBV N=275 bis 310 ²⁾		
	n	%	N	n	n (%)
Patienten mit Ereignis					
UE insgesamt	164	87,7	310	282	91
Therapiebedingte UE	136	72,7	310	235	75,8
SUE	5	2,7	310	12	3,9
Therapiebedingte SUE	0	0	310	1	0,3
UE ≥ Grad 3	11	5,9	310	21	6,8
Therapiebedingte UE ≥ Grad 3	12	6,4	310	11	3,5
Todesfälle	0	0	310	0	0,0
Abbruch aufgrund UE	2	1,1	310	1	0,3
Psychiatrische UE	56	29,9	275	105	38,2
Schlaflosigkeit	30	16	275	47	17,1
Angst	9	4,8	275	15	5,5
Depression	7	3,7	275	10	3,6
Fatigue	65	34,3	310	89	28,7
Anämie	17	9,2	310	31	10,0
Exanthem (<i>rash</i>)	8	4,3	275	27	9,8
Infektionen und Parasitenbefall	28	15	275	106	38,5

1) Zusammenfassung der UE unter der 12-wöchigen Anwendung von SOF/RBV in den Studien FUSION und VALENCE

2) Zusammenfassung der UE unter der 24-wöchigen Anwendung von SOF/RBV in den Studien VALENCE, QUANTUM und Osinusi 2013

Tabelle 4-208 aus Modul 4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt UE – Anwendung von SOF/RBV über 12, 24 Wochen oder länger bei Patienten mit Ko-Morbidität HIV oder HCC

Ko-Morbidität	HIV (PHOTON)		HCC (P7977-2025)
	SOF/RBV 12W (GT 2,3)	SOF/RBV 24W gesamt (GT 1,2,3)	SOF/RBV
Patienten in Analyse (N)	68	155	61
Patienten mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
UE insgesamt	57 (83,8)	143 (92,3)	52 (85,2)
Therapiebedingte UE	41 (60,3)	103 (66,5)	46 (75,4)
SUE	5 (7,4)	9 (5,8)	8 (13,1)
Therapiebedingte SUE	0	2 (1,3)	1 (1,6)
UE ≥ Grad 3	7 (10,3)	18 (11,6)	8 (13,1)
Therapiebedingte UE ≥ Grad 3	2 (2,9)	9 (5,8)	2 (3,3)
Todesfälle	1 (1,5)	0	0
Abbruch aufgrund UE	3 (4,4)	4 (2,6)	1 (1,6)
Psychiatrische UE	6 (8,8)	16 (10,3)	10 (16,4)
Schlaflosigkeit	14 (20,6)	23 (14,8)	5 (8,2)
Angst	2 (2,9)	8 (5,2)	1 (1,6)
Depression	6 (8,8)	9 (5,8)	2 (3,3)
Fatigue	24 (35,3)	60 (38,7)	22 (36,1)
Anämie	6 (8,8)	16 (10,3)	14 (23,0)
Exanthem (<i>rash</i>)	3 (4,4)	11 (7,1)	9 (14,8)
Infektionen und Parasitenbefall	1 (1,5)	4 (2,6)	11 (18,0)

Auch bei Patienten mit HIV-Koinfektion oder HCC (auf der Warteliste für Lebertransplantation) findet sich ein vergleichbares UE-Profil

wie bei Patienten ohne diese Erkrankungen. SUE und therapiebedingte UE sind – insbesondere bei Patienten mit HCC – etwas häufiger, therapiebedingte SUE jedoch nicht. Die Abbruchrate wegen UE lag zwischen 1,6 und 4,4%. Psychiatrische UE wurden bei den Patienten sehr viel seltener angegeben. Anämien wurden bei den Patienten mit HIV nicht häufiger beobachtet als bei den Patienten ohne Ko-Infektion. Bei den Patienten mit HCC wurde für 23% (14 von 61 Patienten) eine Anämie berichtet.

Die Ergebnisse zu den UE zeigen, dass die Anwendung von SOF/RBV in der Regel gut verträglich ist, was sich besonders in den geringen Raten von therapiebedingten SUE und von Therapieabbrüchen wegen UE zeigt.

Fazit:

Die Anwendung von SOF/RBV über einen Zeitraum von 12 bzw. 24 Wochen (ggf. länger bei Patienten mit HCC und geplanter Lebertransplantation) führt bei Patienten mit CHC durch die HCV-Genotypen 1, 2, 3 (einschließlich Patienten mit Zirrhose, mit Ko-Infektion durch HIV sowie bei CHC durch GT 2,3, auch erfolglos vorbehandelte Patienten) zu SVR-Raten zwischen 63,5 und 93,3%. Dabei ist das Therapieregime sehr gut verträglich und verursacht nur bei einem geringen Anteil von Patienten therapiebedingt SUE (0 bis 1,6%). Die Therapie muss selten wegen UE abgebrochen werden (0,3 bzw. 1,1% bei Patienten ohne HIV oder HCC, 1,6 bis 4,4% bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion oder HCC).

Für Patienten, für die es aktuell keine Therapieoption gibt, weil bei ihnen schwere Komorbiditäten vorliegen und/oder eine Interferonbasierte Therapie nicht möglich ist, zeigen diese Ergebnisse eindeutig den Zusatznutzen von Sofosbuvir.

Vorgeschlagene Änderung:

- Anerkennung, dass das Vorgehen von GILEAD geeignet ist, um eine Aussage zum Zusatznutzen nach Abwägung von Nutzen

	und Schaden zu treffen.	
Seite 106/ 107	<p><u>Kritikpunkte des IQWiG zur POSITRON-Studie¹²:</u></p> <p><u>POSITRON: Einschluss von Patienten ohne Nachweis einer Nicht-Eignung für Interferon</u></p> <p>Laut IQWiG „waren auch unter denjenigen Patienten, die gemäß der Einschlusskriterien der POSITRON-Studie als „intolerant“ oder „ineligible“ bezeichnet wurden, potenziell Patienten, für die Interferon grundsätzlich eine geeignete Therapie darstellt. Es wurden z. B. Patienten als ungeeignet („ineligible“) eingestuft, für die ein Risiko einer Verschlechterung in einer Begleiterkrankung gemäß Einschätzung des Prüfarztes bestand, ohne dabei explizit den potenziellen Nutzen der Therapie dem Risiko im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung gegenüberzustellen.</p> <p>Wie bereits an anderer Stelle oben beschrieben ist bei Komorbiditäten jedoch eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung sinnvoll, um die Eignung für eine Interferontherapie einzuschätzen. Die Fachinformation zu Peginterferon alpha-2a benennt beispielsweise nur Hepatitis als Folge einer Autoimmunerkrankung als Gegenanzeige; Patienten mit Anzeichen oder Symptomen einer Autoimmunerkrankung sollten unter der Behandlung hingegen sorgfältig untersucht werden, um die Fortsetzung der Therapie einzuschätzen [6]. Das Risiko einer Verschlechterung der Begleiterkrankung allein stellt demnach nicht per se einen Grund für die Nichteignung der Interfe-</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Weitere Studien</u></p> <p>POSITRON (N=272; [207_{Intervention}/71_{Placebo}]) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo bei HCV Patienten (Genotypen 2 und 3) mit einer Interferon-Unverträglichkeit und bei Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, verglichen wurde; 16 % hatten eine Zirrhose; 49 % hatten eine HCV Genotyp 3 Infektion (N=135; [98_{Intervention}/37_{Placebo}]). Der Anteil der Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und der Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, betrug 9 %, 44 % bzw. 47 %. Die meisten Patienten hatten zuvor keine Behandlung gegen HCV erhalten (81,3 %).</p> <p>Die HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden in der POSITRON Studie nicht zulassungskonform behandelt. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für HCV Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der POSITRON Studie wurden die HCV Patienten vom Genotyp 3 über 12 behandelt.</p> <p>Grundsätzlich wird festgestellt, dass in der POSITRON-Studie HCV</p>

¹² POSITRON war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin (n = 207) mit Placebo (n = 71) bei Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und bei Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, verglichen wurde. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:1 randomisiert und nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Leberzirrhose stratifiziert (Fachinformation Sovaldi®).

	<p><i>rontherapie dar.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Grunde ist bei der in POSITRON eingeschlossenen Patientenpopulation irrelevant, ob diese „ineligible“ oder „unwilling“ waren – Fakt ist, dass eine Interferon-freie Therapie Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin virologisch hervorragend wirksam ist. Darüber hinaus ist ein Patient, der „unwilling“ ist, aus klinischer „Sicht ineligible“, weil dieser Patient einer Interferon-Therapie entweder nicht zustimmen oder aber diese im Zweifel frühzeitig abbrechen würde.</p> <p>Dass diese Tatsache auch auf das grundsätzliche Ergebnis keinen Einfluss hat, zeigt folgende Rechnung: Die Ansprechrate im SOF-Arm lag bei 92,7%, i.e. es haben 101 von 109 Patienten virologisch angesprochen. Selbst wenn man davon ausgeht, dass alle 8 Patienten, die nicht angesprochen haben, unter den „ineligible“ waren, ergibt sich bei 54 „ineligible“ Patienten (50,7% von gesamt) immer noch eine Ansprechrate von 85,2%, die mit einer Ansprechrate von 0% zu vergleichen ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adäquate Bewertung der vorgelegten Daten und Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens. 	<p>Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten untersucht wurden. Diese Patienten wurden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als eigenständige Patientengruppe betrachtet. Es wird auch weiterhin nicht die Notwendigkeit gesehen, eine solche Patientengruppe zu definieren. Eine klare Abgrenzung dieser Patientengruppe ist nicht möglich. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung beim Ausmaß des Zusatznutzens für die Genotypen 2 und 3 berücksichtigt. Die POSITRON Studie ist eine placebokontrollierte Studie und somit für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine weitere Berücksichtigung der POSITRON Studie findet deshalb nicht statt.</p>
Seite 107	<p><u>POSITRON: Die Patienten wurden teilweise nicht zulassungskonform behandelt - Die Ergebnisse zur Gesamtstudienpopulation sind daher nicht verwertbar; es kann keine Nutzen-Risiko-Abwägung für Genotyp 3 Patienten vorgenommen werden, da zu erwarten ist, dass die Rate unerwünschter Ereignisse mit der Therapiedauer steigt.</u></p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p><i>Genotyp 3 - therapienaiv und therapieerfahren (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime)</i></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)</i></p> <p>In der VALENCE Studie erreichen unter den HCV Patienten, Geno-</p>

<p>Tabelle 4-207 im Dossier (Modul 4, Seite 463) fasst die Ergebnisse für die 12- bzw. 24-wöchige Anwendung von SOF/RBV bei Patienten ohne HIV oder HCC zusammen. Unabhängig von der Therapiedauer ist die Häufigkeit von UE insgesamt vergleichbar, ebenso die SUE-Rate. Therapiebedingte SUE waren ebenfalls unabhängig von der Therapiedauer selten (0 bzw. 0,4%). Es kam bei insgesamt fast 500 behandelten Patienten zu keinem Todesfall und Abbrüche wegen UE waren auch selten. Die häufigsten UE von besonderem Interesse waren psychiatrische UE (29,9 bzw. 38,2%). Die Rate von Depressionen war unter 12- und 24-wöchiger Therapie gering (3,7 bzw. 3,6%). Auch die Häufigkeit von Anämien wurde von der Therapiedauer nicht beeinflusst (9,2 bzw. 10,0%).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Nutzen-Risiko-Abwägung kann auf Basis der oben beschriebenen Datenlage für Genotyp 3 durchaus vorgenommen werden. Diese Ergebnisse werden bestätigt mit der zulassungskonformen Dosierung in der VALENCE Studie¹³, in der die SVR Raten für Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 3 noch höher als in der POSITRON Studie waren (77- 93% je nach Status der Vorbehandlung). 	<p>typ 3 (therapienaiv) 98 von 105 Patienten (93 %) und Genotyp 3 (therapieerfahren) 112 von 145 Patienten ein SVR (77 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 92 % (therapienaiv) bzw. 60 % (therapieerfahren) sowie bei Patienten ohne Zirrhose bei 94 % (therapienaiv) bzw. 85 % (therapieerfahren).</p> <p>Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und unter Berücksichtigung der Studiengröße wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Laut Fachinformation kann eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 3 mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen erfolgen.</p> <p>Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 3 (therapienaiv) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 24 Wochen vorgegeben; bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen erwogen werden.</p> <p>Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 3 (therapieerfahr-</p>
--	--

¹³ VALENCE war eine Phase 3-Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit gewichtsadaptierten Ribavirin-Dosen zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie keine SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort, während die Behandlung der Patienten mit HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert wurde. 11 Patienten mit HCV-Genotyp 3 hatten zum Zeitpunkt der Änderung bereits eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin abgeschlossen. (Fachinformation Sovaldi®)

POSITRON: Es liegen keine Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2 vor

Anmerkung:

Für den Endpunkt SVR hat – wie Subgruppenanalysen zeigen - weder der Zirrhose-Status noch die Interferon-Eignung einen Effekt auf die Ergebnisse bei Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 2 (s. Tabelle 10, Fachinformation Sovaldi®) [12].

Tabelle 10: SVR12-Raten ausgewählter Subgruppen nach Genotyp in der POSITRON-Studie

	SOF+RBV 12 Wochen	
	Genotyp 2 (n = 109)	Genotyp 3 (n = 98)
Zirrhose		
Nein	92% (85/92)	68% (57/84)
Ja	94% (16/17)	21% (3/14)
Interferon-Einstufung		
ungeeignet	88% (36/41)	70% (33/47)
unverträglich	100% (9/9)	50% (4/8)
ablehnend	95% (56/59)	53% (23/43)

ren) ist gemäß Fachinformation eine duale Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) in einem Behandlungszyklus von 48 Wochen durchzuführen.

Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin, welches zudem bei therapieerfahrenen Patienten vergleichsweise in einem wesentlich kürzeren Behandlungszyklus angewandt wird, ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem HCV Patienten Genotyp 3 (therapienaiv, therapieerfahrenen), bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.

In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen für das Sofosbuvir-Ribavirin-Regime bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 3 gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studien für das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 3 und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Interferon-freien Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Genotyp 3 - therapienaiv und therapieerfahren (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime)

		<p>Für HCV Patienten Genotyp 3, die mittels des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime behandelt wurden, lagen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für das Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime bei HCV Patienten mit Genotyp 3 nicht belegt.</p>
<p>Seite 114</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG: 5 der 8 vorgelegten Studien (NEUTRINO, QUANTUM, Osinusi 2013, ELECTRON und FUSION) schlossen ausschließlich Patienten ein, für die eine Interferontherapie grundsätzlich geeignet ist und sind damit nicht verwertbar – hinsichtlich der Eignung zur Beurteilung des Zusatznutzen einer Interferon-freien Therapie.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Von einer Therapie mit Sofosbuvir profitieren die Patienten unabhängig von der Eignung oder Nicht-Eignung für eine Interferonhaltige Therapie. Daher wurden die Daten insofern „übertragen“, indem hier alle Studien berücksichtigt wurden, bei denen ein Interferon-freier Studienarm mit SOF/RBV enthalten war.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anerkennung der von GILEAD dargestellten Studien als verwertbar für die Eignung zur Beurteilung eines erheblichen Zusatznutzens einer Interferon-freien Therapie bei Patienten, denen bis dato keine Therapieoptionen zur Verfügung standen. 	<p>Für die Auseinandersetzung des GBA mit den eingereichten Studien wird auf die Tragenden Gründe sowie auf die vorhergehenden Kommentierungen verwiesen.</p>

<p>Seite 110, unten</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG: „Zudem stellt der pU auch die Ergebnisse der Studie NEUTRINO, sowie die Studie ELECTRON dar, die jeweils Patienten mit einem Interferon-basierten Sofosbuvir Regime behandelten. Die Rationale für dieses Vorgehen erschließt sich nicht.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>GILEAD hat nicht behauptet, dass Ergebnisse aus Studien mit IFN als geeignet für IFN ungeeignete Patienten anzusehen sind.</p> <p>In Tabelle 4-8 des Dossiers (Modul 4, Seite 45) sind die jeweiligen Studien nach IFN-Eignung aufgelistet. Im Dossier (Modul 4, Seite 358) war die NEUTRINO Studie bedauerlicherweise falsch eingetragen; GILEAD hat aber an keiner Stelle einen Zusatznutzen aus dieser Studie oder der ELECTRON-Studie für die IFN-ungeeigneten Patienten abgeleitet.</p>	
<p>Seite 114, Mitte</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG: In der Studie VALENCE wurden therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 oder 3 eingeschlossen. Die Gruppe der therapieerfahrenen Patienten umfasste die Subgruppe von Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind. <u>Für diese Patienten lagen jedoch keine separaten Daten vor.</u></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der VALENCE Studie haben alle therapieerfahrenen IFN-intoleranten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 (3/3) und Genotyp 3 (10/10) eine SVR erreicht (100%).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei diesen Patienten ist ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund der SVR-Raten abzuleiten.</p>	<p><u>Genotyp 2 – therapieerfahrene Patienten</u></p> <p>[...]</p> <p>VALENCE war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort. In der Studie erhielten 41 vorbehandelte HCV Patienten mit Genotyp 2 eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.</p> <p>Die Daten der nicht vorbehandelten HCV Patienten mit Genotyp 2</p>

wurden nicht berücksichtigt, da zu dieser Patientengruppe Daten aus einer RCT (FISSION) vorliegen.

Genotyp 3 – therapienaive, therapieerfahrene Patienten

VALENCE war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin wurde die Behandlung der Patienten mit HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert. In der Studie erhielten 250 (105_{nicht-vorbehandelt}/145_{vorbehandelt}) HCV Patienten mit Genotyp 3 eine der Zulassung entsprechende 24-wöchige Behandlung.

Die Ergebnisse der Studien FISSION und FUSION zu HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da keine der Zulassung entsprechende Behandlungsdauer vorlag. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive sowie therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der FISSION Studie wurden die Patienten über 12 Wochen und in der FUSION Studie über 12 oder 16 Wochen jeweils nicht zulassungskonform behandelt.

<p>Seite 114 unten, Seite 115</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG zur PHOTON Studie:</p> <p>„Alle vorgelegten Daten zur PHOTON Studie schlossen jedoch auch Patienten mit Genotyp 2 ein, deren Behandlungsdauer im entsprechenden Studienarm (Gruppe 2) nicht der Zulassung entsprach.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die eingeschlossenen Patienten wurden zulassungskonform behandelt, weil die Behandlung von Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 <u>und</u> negativen prädiktiven Faktoren laut Fachinformation bis zu 24 Wochen betragen kann. Einer der negativen prädiktiven Faktoren ist ein früheres Nichtansprechen auf Peginterferon und Ribavirin. Unabhängig von der Interferon-Eignung sprechen die Patienten sehr gut auf die Behandlung an (SVR-Raten GT2 88-93%) und 92% (GT3, therapieerfahren).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die benannten Patienten ist ein erheblicher Zusatznutzen ableitbar.</p>	<p>Für die Auseinandersetzung des GBA mit den eingereichten Studien wird auf die Tragenden Gründe sowie auf die vorhergehenden Kommentierungen verwiesen.</p>
<p>Seite 115</p>	<p>Kritikpunkt des IQWiG zur P7977-2025: „Die Studie P7977-2025 schloss Patienten mit CHC und HCC vor Lebertransplantation ein. Die Patienten hatten eine Zirrhose (Child-Pugh-Score ≤ 7). Demnach schloss die Studie sowohl Patienten mit kompensierter Leberzirrhose ein (Child-Pugh-Klassifikation A [Score 5 bis 6]) als auch teilweise mit dekompensierter Leberzirrhose ein (Child-Pugh-Klassifikation B [Score 7 bis 9]). Die dekompensierte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation für die Anwendung von Peginterferon dar. Damit wurden in die Studie teilweise Patienten eingeschlossen, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind. Es ist jedoch unklar, wie hoch der</p>	<p>Für die Auseinandersetzung des GBA mit den eingereichten Studien wird auf die Tragenden Gründe sowie auf die vorhergehenden Kommentierungen verwiesen.</p>

Anteil dieser Patienten in der Studie war.“

Anmerkung:

Patienten mit dem höchsten medizinischen Bedarf wurden vom IQWiG nicht berücksichtigt: Entsprechend der Methodik des IQWiG ist aufgrund der Einschlusskriterien keine formale Aussage zum Zusatznutzen möglich – obwohl die Option einer Interferon-freien Therapie aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht und aus Sicht der Zulassungsbehörden einen erheblichen Fortschritt darstellt. Patienten vor einer Lebertransplantation zählen zu den Patienten mit dem höchsten medizinischen Bedarf für neue Therapieoptionen, weil bisher für diese Patienten keine Optionen zur Verfügung stehen. Dieser klare, medizinische und bisher nicht adressierte Bedarf nach neuen HCV-Therapieoptionen wird explizit von der EMA festgestellt. Vom IQWiG nicht berücksichtigt wird somit beispielsweise die Gruppe der HCV-Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die auf eine Lebertransplantation warten. Die Interferon-freie Behandlung mit SOF + RBV konnte bei 62 % dieser Patienten eine erneute HCV-Infektion nach der Transplantation verhindern (Studie 2025). Diese Patienten erhielten selbstverständlich auch unterstützende Maßnahmen im Sinne von BSC - hätten aber ohne antivirale Therapie niemals die Chance gehabt, ein dauerhaftes virologisches Ansprechen zu erreichen.

Vorgeschlagene Änderung:

Auf Basis der Daten der Studie 2025 besteht ein erheblicher Zusatznutzen für die Gruppe der Patienten, die auf der Warteliste für eine Lebertransplantation stehen.

Literaturverzeichnis

Anlagen

Neben der zitierten Literatur liegen der Stellungnahme zwei Anlagen bei, auf die in der Stellungnahme verwiesen wird::

- Anlage 1: Ergänzungen zur Modul 4 des Dossiers, incl. Studienunterlagen und alle in der Anlage zitierten Volltexte
- Anlage 2: Korrektur der Kostenberechnung in Modul 3 incl. alle in der Anlage zitierten Volltexte

Literaturverzeichnis

- (1) Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Sovaldi for chronic hepatitis C. 2013 [updated Dec, 6. 2013; cited 2014 Mai 22]; Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm377888.htm>.
- (2) European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends approval of sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C. 2013 [updated Nov 22, 2013; cited 2014 Mai 22]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001970.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
- (3) Haute Autorité de santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. SOVALDI 400 mg comprimé pelliculé. 2014.
- (4) Sarrazin C, Buggisch P, Hinrichsen H, Hüppe D, Mauss S, Petersen J, et al. Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir. 2014; Available from: http://www.gastromed-bng.de/tl_files/Aerzte%20News/140128-EmpfehlungTherapieHCVnachZulassungSofosbuvir.pdf.
- (5) Sarrazin C, Berg T, Wedemeyer H, Mauss S, Dollinger M, Manns M, et al. Aktuelle Empfehlung der DGVS zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2014; Available from: <http://www.dgvs.de/leitlinien/aktuelle-empfehlungen/aktuelle-empfehlung-der-dgvs-zur-therapie-der-chronischen-hepatitis-c/>.
- (6) IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 219. Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A14-05. Version: 1.0. Stand: 29.04.2014. Köln2014 [cited 2014 April 29]. Available from: www.iqwig.de.
- (7) Kang MJ, Jung EU, Park SW, Choi P, Kim JH, Park SJ, et al. [Effects of pegylated interferon and ribavirin in Korean patients with chronic hepatitis C virus infection]. Korean J Hepatol. 2008 Sep;14(3):318-30.
- (8) Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Hamzeh FM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. The New England journal of medicine. 2009 Jan 15;360(3):257-67.
- (9) Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Hamzeh FM, et al. Supplementary Appendix. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. The New England journal of medicine. 2009 Jan 15;360(3):257-67.
- (10) Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ. 2007 Feb 17; 334(7589):349-51.

- (11) Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol. 2010;48(2):289-351.
- (12) Gilead. Fachinformation SOVALDI 400 mg Filmtabletten. Stand: April 2014. 2014; Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
- (13) Gilead. Sofosbuvir. EU Risk Management Plan. Endfassung. 2014

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23.05.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir, Nr. 219, A14-05, Version 1.0, 29.04.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Allgemeine Aspekte</u></p> <p>Häufigkeit und Verlauf der chronischen Hepatitis C (CHC):</p> <p>Für die Pathogenese der Folgen der CHC ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser.</p> <p>Die Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV) führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Infektion und bei einem relevanten Teil der chronisch Infizierten zu einer zunehmenden Fibrose bis zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des hepatozellulären Karzinoms und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. CHC ist damit Ursache relevanter Morbidität und Mortalität.</p> <p>Die Inzidenz dem RKI gemeldeter CHC betrug n = 5004 (Erstdiagnosen) im Jahr 2012 (1). In der GKV-Zielpopulation ist von 293.381 erwachsenen Versicherten mit CHC auszugehen.</p> <p>Bedeutung des Sustained virological Response (SVR) als Therapieziel:</p> <p>Das Erreichen einer SVR bedeutet für Patienten mit CHC einen direkten therapeutischen Nutzen durch die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation und Infektiosität:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das Erreichen einer SVR beendet die Einschränkungen des Soziallebens, einschließlich des Sexuallebens welche aus der Infektiosität der Hepatitis C, resultieren (2–4).2. SVR beendet die psychische Belastung Erkrankter, welche aus dem	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wissen um mögliche lebensverkürzende Folgen der Erkrankung resultiert (2–4).</p> <p>SVR bewirkt damit einen direkten patientenrelevanten Nutzen. Die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation eliminiert den Auslöser von Zirrhose, HCC und Leberversagen. Die grundsätzlich wünschenswerte Validierung von SVR als Surrogatparameter für die Folgen der CHC durch prospektive randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) ist nicht durchführbar, denn:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Es ist ethisch nicht vertretbar, aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen Patienten die Beendigung der schwerwiegenden Infektionskrankheit und die Beseitigung der mit dieser unmittelbar verbundenen Symptome der Erkrankung vorzuenthalten, um SVR als Surrogatparameter zu validieren.2. Patienten würden RCTs nicht akzeptieren, wenn dies den Verzicht auf das Erreichen eines SVR impliziert. <p>Prospektive Kohortenstudien sind und bleiben deshalb die bestmögliche Evidenz für die Validierung des Surrogatparameters SVR:</p> <p>Die Metaanalyse von Singal et al. 2010 (5) analysiert die bis Ende 2008 vorliegenden, qualitativ hochwertigen Kohortenstudien zur Validierung von SVR: Vier prospektive und 22 retrospektive Studien zeigen eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose. Weitere, nach 2008 publizierte Studien von Morgan et al. 2010 (6) und Backus et. al 2011 (7) sowie Innes et al. 2011 (8) und Maruoka et al. 2011 (9) bestätigen diese Ergebnisse.</p> <p>Das IQWiG verweist bzgl. des SVR auf die Ausführungen zur frühen Nutzenbewertung von Telaprevir und Boceprevir und berücksichtigt nicht danach publizierte Evidenz, welche die Einschätzung der AkdÄ stützt:</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Van der Meer et al. 2012 (10) haben für Patienten mit Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose (n = 530) bei einer Beobachtungszeit von im Mittel 8,4 Jahren zeigen können, dass SVR assoziiert war mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio [HR] 0,26; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,14–0,49; p < 0,001) und einem reduzierten Risiko für leberbezogene Mortalität und Transplantation (HR 0,06; 95% CI 0,02–0,19; p < 0,001).</p> <p>McCombs und Mitarbeiter 2014 (11) haben in einer Kohortenstudie (n = 28.769) zeigen können, dass das Erreichen von SVR das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Hepatitis C um 45 % reduziert.</p> <p>Dieperink et al. 2014 (12) haben in einer retrospektiven Analyse gezeigt, dass bei CHC das Erreichen von SVR die Mortalität (HR 0,47; 95 % CI 0,26–0,85; p = 0,012) und die leberassoziierte Mortalität senkt (HR 0,23; 95 % CI 0,08–0,66; p = 0,007).</p> <p>Das Erreichen einer SVR ist daher als direkter patientenrelevanter Nutzen sowie als valides Surrogat sowohl bezüglich der Verringerung des Risikos für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, als auch bezüglich der Verringerung der leberbezogenen und Gesamt-Mortalität anzusehen.</p> <p>Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und des Scottish Medicines Consortium (SMC).</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass SVR als nicht formal validierter Surrogatparameter nach der Methodik des IQWiG grundsätzlich <u>keine</u> Quantifizierung des Nutzens erlaubt, was die vergleichende Bewertung von Therapieansätzen der CHC erschwert.</p> <p>Bisherige Therapie der chronischen Hepatitis C:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Behandlung der CHC stehen – unabhängig vom Genotyp (GT) – pegyliertes Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) zur Verfügung. Im Jahr 2011 wurden die Proteaseinhibitoren Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TEL) in Deutschland zur Behandlung der Hepatitis C beim GT 1 zugelassen. Diese werden nur in Kombination mit PEG-IFN und RBV eingesetzt.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Alle bisherigen Behandlungsregime sind durch erhebliche Nebenwirkungen belastet, welche sich in den nebenwirkungsbedingten Abbruchraten der Therapien von > 10 % widerspiegeln.2. Die Erfolgsraten (SVR) der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) liegen in Abhängigkeit von HCV, Genotyp und Prognoseparametern zwischen 32 % und 77 % (s. IQWiG Dossierbewertung S. 118).3. Da es bisher keine interferonfreie Behandlungsoption der CHC gibt, können Patienten mit Kontraindikationen gegen, bzw. Unverträglichkeit von PEG-IFN bisher nicht behandelt werden.4. Für Patienten nach erfolgloser Therapie der CHC führt die Wiederholung der ZVT nur bei einem Teil der Patienten zu einem SVR. SVR-Raten der Re-Therapie bei Therapieversagern liegen für Non-Responder zwischen 9 % und 41 % und für Relapse-Patienten zwischen 24 % und 83 % je nach Genotyp und prognoserelevanten Patientenfaktoren. <p>Bisher nicht oder nicht erfolgreich behandelbare Patienten mit CHC:</p> <p>Nur für einen Teil der CHC Patienten bietet die bisher verfügbare Therapie eine Behandlungsoption: Maasoumy und Mitarbeiter fanden, dass von 208 GT 1-CHC-Patienten 103 wegen Kontraindikationen gegen eine Triple-Therapie (PEG-IFN, RBV, TEL oder BOC) nicht behandelt werden konn-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten (13).</p> <p>McCombs und Mitarbeiter 2014 (11) fanden, dass von 28.769 CHC-Patienten 24,3 % mit Interferon (INF) behandelt wurden.</p> <p>Bei den mit ZVT behandelten Patienten blieb die Behandlung bei 23–68 % ohne Erfolg.</p> <p>Der relevante Anteil von CHC-Patienten der mit den bisher verfügbaren Therapien nicht oder nicht erfolgreich behandelt werden kann unterstreicht den Bedarf an neuen therapeutischen Optionen für CHC.</p> <p><u>Sofosbuvir als erster Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV zur Behandlung der CHC:</u></p> <p>Die Zulassung des Nukleotid-Prodrug Sofosbuvir (SOF) stellt eine Erweiterung des Behandlungsspektrums aller Genotypen der CHC-Infektion dar.</p> <p>SOF ist der erste pangenotypische Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, eines Schlüsselenzyms für die HCV-Replikation. SOF wird in Kombination mit weiteren Arzneimitteln für die Behandlung der CHC eingesetzt.</p> <p>Erstmalig ist mit SOF das Erreichen eines SVR durch eine interferonfreie Behandlung möglich. In Anbetracht der belastenden Nebenwirkungen von INF und der Anwendungseinschränkung durch Kontraindikationen für INF stellt dies einen wesentlichen Fortschritt der Therapie dar:</p> <p>Damit eröffnen sich erstmals erfolgreiche Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Kontraindikationen gegen bzw. Unverträglichkeit von INF.</p> <p>Auch die signifikant und klinisch relevant niedrigere Rate von nebenwir-</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die nachfolgende Kommentierung der spezifischen Aspekte verwiesen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die nachfolgende Kommentierung der spezifischen Aspekte verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kungsbedingten Therapieabbrüchen unter interferonfreien SOF-Regimen im Vergleich zu INF enthaltenden Therapieregimen ist ein Hinweis auf eine deutlich bessere Verträglichkeit von SOF im Vergleich zu Interferon.</p> <p>Daten wissenschaftlicher Studien zur Kombination von SOF mit weiteren, zum Teil noch nicht zugelassenen direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) legen den Schluss nahe, dass der wesentliche Nutzen von SOF in der interferonfreien Kombinationstherapie mit SOF in Kombination mit einem oder mehreren DAA liegen wird. Hier kommt der hohen Resistenzbarriere von SOF (in den vorliegenden Studien keine Resistenz berichtet) und dem Ansprechen aller Patienten auf die Therapie (in den vorliegenden Studien kein Non-Response auf SOF berichtet) eine relevante Bedeutung zu.</p> <p>Die zwischenzeitlich erfolgte Zulassung von Olysio® (Simeprevir) und die erwarteten Neuzulassungen weiterer DAA beeinflussen bereits jetzt den therapeutischen Algorithmus im Versorgungsalltag, da sich Patienten und Behandler in Fällen nicht dringlicher Behandlungsindikation häufig dazu entscheiden, auf eine interferonbasierte Therapie zugunsten zukünftiger interferonfreier Behandlungsoptionen zu verzichten.</p> <p><u>Grenzen der vorliegenden Nutzenbewertung von SOF:</u></p> <p>Die im Folgenden gemachten Kommentare zum Zusatznutzen von SOF im Vergleich zur ZVT beziehen sich auf den Zeitpunkt der Markteinführung von SOF und berücksichtigen nicht die Studien zu SOF in Kombination mit zu diesem Zeitpunkt nicht als Arzneimittel in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen. (Die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir sind andernorts bereits zugelassen).</p> <p>Aktuell befinden sich weitere Arzneimittel zur Behandlung der CHC im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsverfahren. Für einige dieser DAA liegen bereits Daten zur interferonfreien Kombinationstherapie mit SOF vor, wie z. B. für SOF in Kombination mit Ledipasvir:</p> <p>99 % zuvor unbehandelter CHC-GT-1-Patienten (16 % Zirrhose, 67 % GT 1a) erreichten durch 12-wöchige Therapie mit SOF + Ledipasvir einen SVR (ION-1 Studie, (14)).</p> <p>Erfolgslos vorbehandelte CHC-Genotyp Patienten (20 % Zirrhose, 79 % GT 1a) erreichten durch 12-(24)-wöchige Therapie mit SOF und Ledipasvir in 94 % (99 %) einen SVR (ION-2 Studien, (15)). In keiner der beiden Studien kam es zu einem Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen.</p> <p>Mit Erteilung der Zulassung für Olysio® (Simeprevir) am 14. Mai 2014 zur Behandlung der CHC (GT 1 und 4) u. a. in Kombination mit SOF (+/-RBV) steht heute bereits eine interferonfreie Behandlungsoption für naiv und therapieerfahrene G1-CHC-Patienten in Deutschland zur Verfügung:</p> <p>In der COSMOS-Studie wurden erfolglos vorbehandelte GT-1-CHC-Patienten (Non-Responder) ohne Zirrhose über 12 Wochen mit Simeprevir in Kombination mit SOF behandelt. Die SVR Rate dieser als schwer zu behandeln zu klassifizierenden Patienten betrug 95 %. Die SVR-Rate von Non-Respondern und therapienaiven Patienten (Kohorte 2 der COSMOS Studie) betrug 93 % (16). Kein Patient dieser Studie hat die 12-wöchige Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen.</p> <p>Dies deutet darauf hin, dass die Kombination von SOF mit weiteren DAA wesentlich den Zusatznutzen von SOF entscheidend determiniert.</p> <p>Verfahrensbedingt kann die Bewertung des zukünftigen Potentials von SOF nicht innerhalb des aktuellen Verfahrens der frühen Nutzenbewertung erfolgen.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass auch der <i>aktuelle Zusatznutzen von</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Der Beschluss des GBA wurde mit Beschlussfassung befristet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SOF nicht ohne Berücksichtigung der Daten zur Kombination von SOF mit dem am 14. Mai 2014 in Deutschland zur Kombinationstherapie mit SOF bei CHC zugelassene Simeprevir korrekt beurteilt werden kann.</p> <p>Da das vorliegende Gutachten des IQWiG diese Daten nicht berücksichtigt kann es den aktuellen Zusatznutzen von SOF nicht adäquat beurteilen.</p> <p>Vorschlag:</p> <p>Aus den oben angeführten Gründen vertritt die AkdÄ die Auffassung, dass eine kurzfristig Neubewertung des Zusatznutzens von SOF durch den G-BA erfolgen sollte, um seinen Stellenwert als Kombinationspartner neuer antiviraler Mittel gegen CHC zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
IQWiG Dossier- bewertung S. ii	<p><u>Fehlende Einbindung externer Sachverständiger</u></p> <p>Das IQWiG konnte keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen erfüllen, identifizieren.</p> <p>Dem IQWiG stand (nach eigenen Aussagen) damit für die vorliegende Dossierbewertung kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung. Die AkdÄ hält es für eine sachgerechte Beurteilung für zwingend erforderlich, dass neben methodischer Kompetenz auch ärztliche, hier hepatologische Expertise, einbezogen wird.</p> <p>Für die Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte ist dies erforderlich (s. nachfolgende Ausführungen der AkdÄ zu „dramatischen Effekten“).</p> <p>Auch eine Beurteilung von Nebenwirkungen der Therapie ist nur möglich, wenn Art, Ausprägung und Konsequenzen der Nebenwirkungen aus der Behandlungserfahrung von Patienten mit CHC beurteilt werden können.</p> <p>Die AkdÄ sieht die notwendigen fachlichen Voraussetzungen für die Beurteilung des Zusatznutzens als auch des Schadens durch SOF in der Dossierbewertung daher als nicht gegeben an.</p> <p>Vorschlag:</p> <p>Für zukünftige Dossierbewertungen ist die Einbindung eines klinisch tätigen und im jeweiligen Indikationsgebiet erfahrenen Experten verbindlich vorzusehen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Bzgl. der vom G-BA beschlossenen ZVTs wird auf die Dossierbewertung des IQWiG zu SOF verwiesen.</p> <p>In den G-BA-Beschlüssen zu Telaprevir und Boceprevir wird für Triple-Therapien bei CHC durch GT 1 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gesehen, ohne dass hier therapienaive Patienten mit Zirrhose explizit ausgeschlossen werden (17;18).</p> <p>Dass der G-BA jetzt für die therapienaiven Patienten mit Zirrhose ausschließlich die duale Therapie festgelegt hat ist inkonsistent.</p> <p>Vorschlag:</p> <p>Für therapienaive Patienten mit CHC-Infektion durch GT 1 mit kompensierter Zirrhose sieht die AkdÄ sowohl die duale Therapie als auch die Triple-Therapie als ZVT an.</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
IQWiG Dossier- bewertung S. 13 ff + 53–54	<p>Zulässigkeit indirekter, nicht-adjustierter Vergleiche</p> <p>Zu den Fragestellungen 1, 1b, 3, 4, 5 und 6 wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausschließlich Ergebnisse aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen, sogenannte „historische Vergleiche“ eingereicht.</p> <p>Hauptproblem nicht-adjustierter indirekter Vergleiche ist, dass sich die Charakteristika der für den Vergleich heran gezogenen Patientenkollektive in nicht kalkulierbarer Weise unterscheiden können (fehlende Randomisierung; kein Vergleich über einen</p>	<p>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [FISSION (P7977-1231); POSITRON (GS-US-334-0107)] sowie nicht adjustierte indirekte Vergleiche unter Einbeziehung der folgenden mit Sofosbuvir durchgeführten Studien herangezogen: NEUTRINO (GS-US-334-0110), VALENCE (GS-US-334-0133), FUSION (GS-US-334-0108), PHOTON (GS-US-334-0123), ATOMIC (P7977-0724), QUANTUM (P2938-0721), ELECTRON (P7977-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder auch mehrere gemeinsame Komparatoren, gegen den/die die Interventionen randomisiert geprüft wurden).</p> <p>Solche („naiven“) nicht-adjustierten indirekten Vergleiche werden für vergleichende Aussagen zu Nutzen und Schaden aus methodischen Gründen als in der Regel nicht akzeptabel angesehen, da sie als nicht ausreichend ergebnissicher gelten (19;20).</p> <p>Für die klinische Prüfung von DAA zur Behandlung der CHC hat die FDA festgelegt, dass einarmige Studien mit historischen Kontrollen akzeptabel sind. Die FDA hat in ihrer „Guidance for Industry, Chronic Hepatitis C Infection: Developing Direct Acting Antiviral Drugs“ einarmige Studien mit historischen Kontrollen sowohl für interferonfreie (S. 18), als auch für INF enthaltende (S. 19) DAA-Regime empfohlen (21).</p> <p>Das vom pU gewählte Studiendesign entspricht somit den Empfehlungen der FDA, nicht aber den methodischen Anforderungen des IQWiG für die frühe Nutzenbewertung.</p> <p>Die AkdÄ betont die Wichtigkeit von RCTs für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Im Falle der DAA zur Behandlung von CHC erkennt die AkdÄ für interferonfreie Behandlungsregime in Übereinstimmung mit der FDA und in Abweichung der Bewertung durch das IQWiG aber an, dass einarmige Studien mit historischen Kontrollen akzeptabel und adäquat sein können. Die Gründe sind:</p> <p>A) Patienten mit CHC sind bei der Möglichkeit einer interfe-</p>	<p>0523), LONESTAR-2 (GS-US-334-0151), SPARE (NIAID-sponsored study 11-I-0258, Osinusi 2013), P7977-2025. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere nicht kontrollierte Studie (P7977-1910) vorgelegt.</p> <p>Es erfolgt eine Betrachtung der Studien im Einzelnen. Bei den in die nicht adjustierten indirekten Vergleiche einbezogenen Studien handelt es sich um nicht kontrollierte Studien bzw. um die Betrachtung einzelner – der Zulassung entsprechenden – Studienarme. Nicht kontrollierte Studien besitzen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und 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 Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Studien QUANTUM, SPARE (11-I-0258), LONESTAR-2 und ELECTRON sind laut Fachinformation von Sovaldi exploratorische oder Phase II Studien, deren Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretie-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ronfreien Therapie zunehmend nicht bereit, sich in den Kontrollarm mit INF randomisieren zu lassen.</p> <p>B) Die mit der ZVT für die unterschiedlichen Patientengruppen erreichbaren SVR-Raten sind durch zahlreiche methodisch hochwertige Studien gut belegt.</p> <p>C) Es liegen bereits für viele Patientengruppen ausreichende Studiendaten vor, die erwarten lassen, dass Therapieergebnisse mit DAA (SVR-Raten) deutlich besser als die der ZVT sein werden.</p> <p>Aus diesen Gründen akzeptiert die AkdÄ die Nutzung von einarmigen Studien mit historischen Kontrollen zur frühen Nutzenbewertung von SOF bei CHC bei interferonfreien Regimen mit SOF.</p> <p>Die oben genannten Gründe treffen jedoch nicht zu, wenn DAA in Kombination mit PEG-IFN eingesetzt werden. Abweichend von den Empfehlungen der FDA würde die AkdÄ hier RCTs fordern, da beide Studienarme INF umfassen und eine Randomisierung möglich ist.</p> <p>Da aber auch für diese Fragestellungen die mit der ZVT für die unterschiedlichen Patientengruppen erreichbaren SVR-Raten durch zahlreich methodisch hochwertige Studien gut belegt sind, ist es inhaltlich vertretbar, die Daten interferonhaltiger SOF-Therapieregime mit historischen Kontrollen zu vergleichen.</p> <p>Auswahl von Studien für historische Vergleiche</p> <p>Im vorliegenden Fall ist der pU bei der Suche nach relevanten</p>	<p>ren sind. Auch bei den Studien P7977-1910 (N=23) und ATOMIC (N=57) handelt es sich um Phase II Studien. In der ATOMIC Studie sind therapienaive HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6 (ATOMIC) eingeschlossen. Die ATOMIC Studie wurde in Vorbereitung auf die NEUTRINO Studie (Phase III Studie) bei therapienativen HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6. In der entsprechenden Patientengruppe wird die NEUTRINO-Studie als relevant angesehen.</p> <p><u>Genotyp 1</u></p> <p>NEUTRINO (N=327) war eine nicht verblindete, einarmige Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde; 17 % hatten eine Zirrhose (N=54); 89 % hatten den HCV-Genotyp 1 (N= 292) und 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6 (N= 35).</p> <p>Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 liegen keine Studien vor.</p> <p><u>Genotyp 2 – therapienaive Patienten</u></p> <p>FISSION (N=499; [256_{Intervention}/243_{Kontrolle}]) war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 50 ff</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 5,6</p>	<p>Studien für die Prüf- und Komparator-Interventionen in unterschiedlicher Weise vorgegangen. Er hat für die Prüf-Interventionen mit SOF Studienarme aus RCTs und prospektive unkontrollierte Studien und für die Komparator-Interventionen nur Studienarme aus RCTs heran gezogen. Er begründet die Nichtberücksichtigung von einarmigen Studien für den Komparator durch die zu hohe Zahl der bei diesem Vorgehen einzuschließenden Studien.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass es methodisch inadäquat ist, für beide Studienarme des indirekten Vergleichs andere Auswahlkriterien zu definieren. Diese Kritik ist formal richtig, die dadurch entstandene Verzerrungsquelle hier möglicherweise aber zu vernachlässigen. Da von den eingeschlossenen RCTs jeweils nur ein Arm betrachtet wird, haben diese Studien für den indirekten Vergleich keinen höheren Evidenzgrad als einarmige Studien. Die hohe Evidenz von RCTs liegt im direkten Vergleich – fällt dieser weg, da nur ein Arm betrachtet wird, ist die Evidenz durchaus mit einer einarmigen Studie vergleichbar. Insofern ist auf Seiten der Prüf- und Komparator-Intervention zwar nach vergleichbaren Daten gesucht worden – allerdings auf Komparatorseite unter Verzicht auf die Vollständigkeit den Daten.</p> <p>Die AkdÄ hält das Verzerrungspotential durch die getroffene Auswahl der Studien für den historischen Vergleich für vernachlässigbar.</p> <p>Nutzen und Schaden in den nicht-adjustierten indirekten</p>	<p>Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde; 28 % hatten den Genotyp 2 (N=140 [73^{Intervention}/67^{Kontrolle}]), davon hatten ca. 18 % eine Zirrhose (N=25).</p> <p>Ergebnisse der Analysen zur Subgruppe Genotyp (2 oder 3) für den Endpunkt SVR 24 zeigen einen Beleg für eine Interaktion, woraus hervorgeht, dass Patienten mit Genotyp 3 schlechter auf eine Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ansprechen als Patienten mit Genotyp 2 (55,2 % versus 97,1 %). Im Beschluss werden die Ergebnisse zur Teilpopulation mit Patienten mit Genotyp 2 herangezogen.</p> <p>Die Studie FISSION wird als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da sämtliche Auswertungen auf dem Full Analysis Set (FAS), d.h. den Patienten mit Genotyp 2, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben, basieren. Insgesamt wurden 9% der randomisierten Patienten mit Genotyp 2 nicht berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>Die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von Sofosbuvir plus Ribavirin, aufgrund derer, trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR 24, eine hohe Ergebnissicherheit angenommen und somit ein Hinweis abgeleitet wird.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vergleichen:</p> <p>In klinischen Situationen, in denen keine direkt vergleichenden Studien gefordert werden können (Ausführungen zur diesbezüglichen Bewertung bei einzelnen GT und entsprechender Therapieschemata siehe unten), könnten die mittels des indirekten Vergleichs gewonnenen Informationen aus Sicht der AkdÄ unter der Voraussetzung berücksichtigt werden, dass diese methodisch valide durchgeführt sind und/oder so genannte „dramatische Effekte“ zeigen.</p> <p>Eine detaillierte Bewertung der Daten aus den indirekten Vergleichen erfolgte durch die AkdÄ jedoch nicht: Die vom IQWiG angeführten Mängel werden an entsprechender Stelle kommentiert. Dagegen hat die AkdÄ überprüft, ob nach ihrer Ansicht solche „dramatischer Effekte“ bzgl. Zusatznutzen und/oder Schaden für einzelne Fragestellungen in den indirekten Vergleichen erkennbar sind. Dieses wird an den entsprechenden Stellen kommentiert. Grundsätzlich hält sie dabei nur die Ableitung von Anhalten aus solchen Vergleichen für begründbar. Die AkdÄ teilt zudem nicht die vom IQWiG verwendete Definition für „dramatische Effekte“.</p> <p>Definition „Dramatischer Effekt“</p> <p>Das IQWiG prüft, ob in den vom pU vorgelegten „historischen Vergleichen“ zum Zusatznutzen und Schaden so genannte „dramatische Effekte“ auffällig sind. Bei der Operationalisierung orientiert es sich für einen „dramatischen Effekt“ an Werten in seinem Methodenpapier 4.1, das in relativen Risiken ausgedrückt Thera-</p>	<p><u>Genotyp 2 – therapieerfahrene Patienten</u></p> <p>FUSION (N=201; [103_{12 Wochen}/98_{16 Wochen}]) war eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, in der eine 12- oder 16-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 untersucht wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten (Relapser und Non-Responder); 39 Patienten vom Genotyp 2 erhielten eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.</p> <p>VALENCE war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin setzten alle Patienten mit dem HCV-Genotyp 2 die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen fort. In der Studie erhielten 41 vorbehandelte HCV Patienten mit Genotyp 2 eine der Zulassung entsprechende 12-wöchige Behandlung.</p> <p>Die Daten der nicht vorbehandelten HCV Patienten mit Genotyp 2 wurden nicht berücksichtigt, da zu dieser Patientengruppe Daten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 118	<p>pieeffekte größer als 10 fordert (22).</p> <p>Der Vorschlag des IQWiG lehnt sich an Überlegungen auf Basis einiger weniger, aber exemplarischer Szenarien an, bei denen die Autoren folgern, dass bei der vergleichenden Bewertung von Behandlungseffekten mithilfe von Beobachtungsstudien relative Effektstärken von > 10 bzw. < 0,1 möglicherweise auch schon > 5 bzw. < 0,2 gegenüber Spontanverläufen oder historischen Kontrollen für die berechnete Annahme eines kausalen Zusammenhangs in der Regel ausreichend sind (vgl. IQWiG Allg. Methodenpapier S. 44, (22)).</p> <p>Die AkdÄ teilt die IQWiG Definition des „dramatischen Effektes“ nicht.</p> <p>Die AkdÄ fordert, dass sowohl die momentan unter Standardtherapie erwarteten Effekte, die relative Effektstärke als auch die absolute Effektgröße in die Bewertung des Therapieeffektes mit einbezogen werden.</p> <p>Laut Angaben in der Dossierbewertung liegen die SVR-Raten in den vom pU zitierten Vergleichstherapien zwischen 32 und 77 %. Selbst bei einer Verbesserung unter der neuen Therapie auf SVR-Raten von 100 % läge der relative Therapieeffekt nur bei $100/32 = 3,21$ bzw. $100/77 = 1,3$. Einer Verbesserung der SVR von 32 % auf 100 % würde die AkdÄ – trotz eines relativen Therapieeffektes von nur 3,2 – aber sicher als einen „dramatischen Effekt“ ansehen.</p>	<p>aus einer RCT (FISSION) vorliegen.</p> <p><u>Genotyp 3 – therapienaive, therapieerfahrene Patienten</u></p> <p>VALENCE war eine Phase III Studie, bei der Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (N=73) oder 3 (N=261) bei nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten angewendet wurde, die bei einer vorherigen Interferon-haltigen Therapie kein SVR erzielt hatten, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Studie war eine direkte Vergleichsstudie von Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo über 12 Wochen. Aufgrund erster Studiendaten wurde jedoch die Verblindung der Studie aufgehoben. Daraufhin wurde die Behandlung der Patienten mit HCV-Genotyp 3 auf 24 Wochen verlängert. In der Studie erhielten 250 (105_{nicht-vorbehandelt}/145_{vorbehandelt}) HCV Patienten mit Genotyp 3 eine der Zulassung entsprechende 24-wöchige Behandlung.</p> <p>Die Ergebnisse der Studien FISSION und FUSION zu HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da keine der Zulassung entsprechende Behandlungsdauer vorlag. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive sowie therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der FISSION Studie wurden die Patienten über 12 Wochen und in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorschlag: Aus Sicht der AkdÄ ist ein „dramatischer Effekt“ nicht durch einen festen Cut-off für die relative Effektstärke zu definieren, sondern muss die absolute Effektgröße und die Relevanz des Effektes aus medizinischer Sicht mit einbeziehen. In diesem Fall ist eine solche Betrachtung für die speziellen Therapieschemata separat vorzunehmen.</p>	<p>der FUSION Studie über 12 oder 16 Wochen jeweils nicht zulassungskonform behandelt.</p> <p><u>Genotypen 4,5,6</u> NEUTRINO (N=327) war eine nicht verblindete, einarmige Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 untersucht wurde; 11 % die HCV-Genotypen 4, 5 oder 6 (N= 35).</p> <p><u>HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion</u> PHOTON-1 war eine nicht verblindete klinische Phase III Studie, in der eine 12- oder 24-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C Infektion vom Genotyp 1, 2 oder 3 und HIV-1-Koinfektion untersucht wurde. Folgende Patientengruppen lagen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genotyp 1 nicht vorbehandelt: Behandlungsdauer 24 Wochen (N=114) ▪ Genotyp 2,3 nicht vorbehandelt: Behandlungsdauer 12 Wochen (N_{Genotyp 2}=26; N_{Genotyp 3}=42) ▪ Genotyp 2,3 vorbehandelt: Behandlungsdauer 24 Wochen (N_{Genotyp 2}=15; N_{Genotyp 3}=13)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Ergebnisse zu nicht vorbehandelten HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen, da keine der Zulassung entsprechende Behandlungsdauer vorlag. Die Fachinformation von Sofosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für HCV Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der PHOTON-1 Studie wurden die therapie-naiven Patienten vom Genotyp 3 über 12 Wochen - nicht zulassungskonform - behandelt.</p> <p><u>Weitere Studien</u></p> <p>POSITRON (N=272; [207_{Intervention}/71_{Placebo}]) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit Placebo bei HCV Patienten (Genotypen 2 und 3) mit einer Interferon-Unverträglichkeit und bei Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, verglichen wurde; 16 % hatten eine Zirrhose; 49 % hatten eine HCV Genotyp 3 Infektion (N=135; [98_{Intervention}/37_{Placebo}]). Der Anteil der Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und der Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten, betrug 9 %, 44 % bzw. 47 %. Die meisten Patienten hatten zuvor keine Behandlung gegen HCV erhalten (81,3 %).</p> <p>Die HCV Patienten mit Genotyp 3 wurden in der POSITRON Studie nicht zulassungskonform behandelt. Die Fachinformation von So-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>fosbuvir schreibt für die Kombination von SOF + RBV für HCV Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. In der POSITRON Studie wurden die HCV Patienten vom Genotyp 3 über 12 behandelt.</p> <p>Grundsätzlich wird festgestellt, dass in der POSITRON-Studie HCV Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit und Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet waren oder diese ablehnten untersucht wurden. Diese Patienten wurden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht als eigenständige Patientengruppe betrachtet. Es wird auch weiterhin nicht die Notwendigkeit gesehen, eine solche Patientengruppe zu definieren. Eine klare Abgrenzung dieser Patientengruppe ist nicht möglich. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung beim Ausmaß des Zusatznutzens für die Genotypen 2 und 3 berücksichtigt. Die POSITRON Studie ist eine placebokontrollierte Studie und somit für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine weitere Berücksichtigung der POSITRON Studie findet deshalb nicht statt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9, Tab. 4 IQWiG Dossier-</p>	<p><u>Zusatznutzen</u> Die Bewertung des Zusatznutzens von SOF durch das IQWiG stellt Tabelle 4 auf Seite 9 der Dossierbewertung für die einzelnen Patientengruppen dar, auf die verwiesen wird. Mit Ausnahme von therapienaiven Patienten mit GT 2 lagen für die Dossierbewertung des IQWiG keine randomisierten Studien mit aktivem Kontrollarm vor, bzw. wurden vom pU nicht zur Be-</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. 5, 17–18 IQWiG Dossierbewertung S. 14 ff, 55–56	<p>wertung eingereicht, da das Behandlungsregime mit SOF nicht dem zugelassenen entsprach (GT 3). Zur Beurteilung des Zusatznutzens legt der pU für die Patienten mit den Genotypen 1, 3, 4, 5, 6 sowie für die therapieerfahrenen Patienten mit GT 2 lediglich nicht-adjustierte indirekte Vergleiche vor.</p> <p>Das IQWiG attestiert für therapienaive Patienten mit CHC durch den GT 2 des Virus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für SOF mit nicht quantifizierbarem Ausmaß.</p> <p>Für alle anderen Patientengruppen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für SOF enthaltene Therapieregime als nicht belegt an.</p> <p>Nachfolgend nimmt die AkdÄ zu der Beurteilung des Zusatznutzens durch das IQWiG differenziert nach den einzelnen Patientengruppen mit CHC Stellung:</p> <p>Fragestellung 1, 1a</p> <p>Zusatznutzen von SOF + IFN+ RBV bei Genotyp 1 der CHC</p> <p>Laut IQWiG war der vom pU vorgelegte, nicht adjustierte indirekte Vergleich von SOF + PEG + RBV gegenüber der ZVT bei Patienten mit CHC und Genotyp 1 zur Beantwortung von Fragestellung 1 und 1a unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Auch ein „dramatischer“ Effekt läge nicht vor.</p> <p>Studiendesign:</p>	<p>(cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferonfreien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier Modul 4A, S. 216</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 56</p> <p>Dossier Modul 4A, S. 334, 336</p>	<p>Aus Sicht der AkdÄ gibt es keine hinreichende Begründung dafür, dass bei der Prüfung des <u>Zusatznutzens</u> von SOF in Kombination mit INF + RBV bei GT 1 auf einen RCT mit einem aktiven Kontrollarm in Form der derzeit zugelassenen Standardtherapie (PEG-IFN +RBV +/- BOC/TEL) verzichtet werden könnte, da auch im Interventionsarm mit PEG-IFN (wenngleich kürzer) behandelt wurde.</p> <p>Folgt man der Begründung des pU, dass bei diesem Patientenkollektiv ein „dramatischer Effekt“ (Modul 4A vgl. z. B. S. 216) und ein erheblicher Zusatznutzen zu beobachten sei, dann hätte die Powerkalkulation zu einer relativ kleinen Fallzahl für eine RCT geführt.</p> <p>Nutzen:</p> <p>Betrachtet man für die therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 die SVR aus den indirekten Vergleichen, so zeigen sich Raten von 89,83 % unter SOF + PEG + RBV gegenüber 77,10 % unter TEL + PEG + RBV (relative Effektstärke 1,17) bzw. von 89,73 % unter SOF + PEG + RBV gegenüber 68,02 % unter BOC + PEG + RBV (relative Effektstärke 1,32). Hierin würde die AkdÄ keinen „dramatischen Effekt“ bzgl. des Zusatznutzens sehen, der eine Bestätigung durch eine RCT überflüssig macht.</p>	<p>gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapie-naiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6) <p>Für die aufgeführten Patientengruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berück-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier Modul 4A, S. 371,372	<p>Schaden:</p> <p>Hier finden sich beim indirekten Vergleich SOF + PEG + RBV für SUE-Raten von 1,58 % vs. 10,11 % (relative Effektstärke 0,16). und für Abbrüche wegen UE-Raten von 2,90 % vs. 9,35 % (relative Effektstärke 0,31).</p> <p>Zusammen betrachtet würde die AkdÄ hieraus den Anhalt für einen zumindest gering kleineren Schaden unter dem SOF-Regime ableiten.</p> <p>Fazit:</p> <p>Es gibt aus Sicht der AkdÄ keine Berechtigung, bei der Nutzenbewertung von SOF im Rahmen eines INF enthaltenden Therapieregimes bei GT 1 einer CHC auf einen RCT zu verzichten.</p> <p>Auch beim durchgeführten indirekten Vergleich ergeben sich keine Hinweise für einen „dramatischen Effekt“ bzgl. des Zusatznutzens, der dies rechtfertigen würde.</p> <p>Damit ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht geeignet, den Zusatznutzen von SOF beim GT 1 einer CHC zu belegen.</p> <p>Dagegen sieht die AkdÄ einen Anhalt für einen kleineren Schaden unter dem SOF-Regime.</p>	<p>sichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur einarmige Studien für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Bewertung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes bzw. des Interferon-freien Therapieregimes Sofosbuvir plus Ribavirin vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewer-	<p>Die AkdÄ folgt damit der Bewertung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von SOF bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 (Fragestellung 1 und 1a) gegenüber der ZVT nicht belegt ist.</p> <p>Die AkdÄ sieht das Potential von SOF in der Behandlung von CHC-GT-1-Patienten insbesondere in interferonfreier Kombination von SOF mit weiterem/weiteren DAA. Gerade deswegen ist es unverzichtbar, methodisch adäquate Untersuchungen für SOF in Kombination mit PEG-IFN bei CHC-GT 1 zu fordern, um einen verlässliche Abschätzung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Zusatznutzen von SOF + RBV versus PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 2 der CHC</p> <p>Der pU hat laut IQWiG zur Beantwortung der Fragestellung 2 Daten aus der FISSION-Studie an Patienten mit GT 2 und 3 vorgelegt (23). Ergebnisse zur Teilpopulation mit GT 2 (SOF + RBV über 12 Wochen versus PEG + RBV über 24 Wochen) sind für die Nutzenbewertung herangezogen worden.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Hinweis für einen positiven Effekt von SOF + RBV hinsichtlich der schwerwiegenden Folgekomplikationen und einen Hinweis für einen Zusatznutzen für den Endpunkt HCC (berücksichtigt über SVR, Ausmaß: nicht quantifizierbar) und</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) <p>Für die aufgeführten Patientengruppen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Ver-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tung S. 23 ff, 57</p>	<p>damit insgesamt einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF gegenüber der ZVT.</p> <p>Für die AkdÄ stellen sich die Daten wie folgt dar:</p> <p>In die gesamte FISSON-Studie wurden 527 Patienten (GT 2 und 3) randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV: 263 Patienten • PEG + RBV: 264 Patienten <p>Nach Randomisierung erhielten keine Prüfmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV: 7 Patienten • PEG + RBV: 21 Patienten <p>Nach Angaben in der IQWiG-Dossierbewertung (Primär-Quelle für diese Angaben unklar) wurden 150 Patienten mit GT 2 randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV: 73 Patienten • PEG + RBV: 77 Patienten. <p>Laut Angaben in der Dossier-Bewertung erhielten nach Randomisierung 13 Patienten (= 9 %) keine Prüfmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV: 3 Patienten • PEG + RBV: 10 Patienten. <p>Das IQWiG sieht eine Verletzung des ITT-Prinzips, zumal die Zahl</p>	<p>gleichstherapie [Peginterferon + Ribavirin] hinsichtlich der Therapieeffekte auf Morbidität vor. Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin gegenüber Peginterferon plus Ribavirin zu einer signifikanten Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens führt. Dies wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als eine beträchtliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens gewertet.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSON Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen durch das Interferon-freie Therapier regime (Sofosbuvir plus Ribavirin) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.</p> <p>Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor für die relevante Teilpopulation vor. In der Studie traten in der relevante Teilpopulation keine Todesfälle auf.</p> <p>Des Weiteren liegen zu den folgenden Patientengruppen nicht kontrollierte (einarmige) Studien vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG	<p>der nicht behandelten, randomisierten Patienten in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich war. Demzufolge schätzt es das Verzerrungspotenzial der Auswertung der GT 2-Subpopulation der FISSON-Studie als hoch ein.</p> <p>Es fehlt eine Ausführung des IQWiG, welche potentiellen Verzerrungen sich hierdurch ergeben. Ferner sind die Zahlen zu den nicht behandelten, aber bereits randomisierten Patienten aus denen der AkdÄ verfügbaren Unterlagen nicht nachvollziehbar.</p> <p>Schaden</p> <p>In der Dossier-Bewertung des IQWiG werden die Daten des pU zu UE insgesamt wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten als nicht sicher vergleichbar angesehen. Dieser Einschätzung wird grundsätzlich zugestimmt, eine valide Quantifizierung des Nebenwirkungsprofils erscheint dadurch erschwert. Zudem wäre es vermutlich ohne weiteres möglich gewesen die Beobachtungsdauer im kürzeren Behandlungsarm auszudehnen.</p> <p>Allerdings zeigen die Daten der VALENCE-Studie keinen relevanten Unterschied der UE beim Vergleich einer 12- mit 24-wöchigen Therapie (24).</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE:</p> <p>Das IQWiG bewertet die Daten zu den Therapieabbrüchen aufgrund von UE als so unsicher, dass sich daraus kein Vorteil von SOF ableiten ließe. Begründet wird dies durch die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und dadurch, dass es sich um einen</p>	<p>C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) ▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin) ▪ Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6) <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier- bewer- tung S. 8	<p>subjektiven Endpunkt aus einer offenen Studie handelt.</p> <p>Da das ITT-Prinzip deshalb nicht adäquat umgesetzt wurde, weil 13 randomisierte Patienten gar nicht erst behandelt wurden, erscheint es aus Sicht der AkdÄ allerdings wenig plausibel, dass dadurch die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE verzerrt wurden. Der signifikante Unterschied (0 % vs. 12 %, $p = 0,004$) erscheint zudem ausreichend groß, um einen Hinweis für einen geringeren Schaden des SOF-Regimes anzunehmen.</p> <p>Zusatznutzen</p> <p>Morbidität: Der Anteil an therapienaiven Patienten mit GT 2, die einen SVR 24 zeigen, ist in der recht kleinen Teilpopulation der FISSION Studie (137 Patienten) unter SOF + RBV signifikant höher als unter PEG + RBV. Da das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt wird, stuft das IQWiG die Ergebnissicherheit von Hinweis auf Anhalt herab. Wegen der Stabilität der Ergebnisse in den Sensitivitätsanalysen (zwei Imputationsverfahren) wird trotzdem eine hohe Ergebnissicherheit angenommen und insgesamt ein Hinweis für einen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dieser Argumentation an.</p> <p>Fazit: Die AkdÄ sieht für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und einen Hinweis für einen geringeren Schaden.</p>	<p>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).</p> <p>Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Sofosbuvir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 16 bis 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksdepression¹. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grund-</p>

¹European Assessment report Sovaldi ©, 21 November 2013, S. 10

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 57</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 31, 57</p> <p>Dossier Modul 4A, S. 341</p>	<p>Fragestellung 2:</p> <p>Zusatznutzen von SOF + RBV versus PEG + RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 2 der CHC</p> <p>Laut IQWiG Dossierbewertung legt der pU für therapieerfahrene Patienten mit GT 2 einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit PEG + RBV vor und schloss auf der Interventionsseite den 12-Wochen-Arm der RCT FUSION und den Arm B der VALLENCE-Studie ein. Aus Sicht des IQWiG sind die bei diesem Vorgehen vom pU eingeschlossenen Patienten nur zum Teil für die zu beantwortende Fragestellung relevant und die Angaben zudem unvollständig. Aus Sicht des IQWiG lag daher kein geeigneter Studienpool zur Beantwortung der Frage des Zusatznutzens vor.</p> <p>Zur Vollständigkeit der Daten und deren Einschätzung durch die AkdÄ s. o. Für die SVR zeigen sich hier im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV und PEG + RBV-Raten von 86,11 % vs. 64,29 % (relative Effektstärke 1,34). Für einen „dramatischen Effekt“ erscheint der AkdÄ diese Verbesserung der SVR in einem indirekten Vergleich wegen dessen Fehleranfälligkeit nicht ausreichend. Für Abbrüche wegen UE zeigen sich hier Raten von 1,07 % vs 12,59 % (relative Effektstärke 0,08). Hieraus würde die AkdÄ einen Anhalt für einen kleineren Schaden ableiten.</p>	<p>lage 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 - in Übereinstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden einarmigen Studien unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches als verwertbare Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit den vorliegenden einarmigen Studien der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegen-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass insbesondere die Verkürzung der Therapie von 48 auf 12 Wochen aus Patientensicht einen erheblichen Vorteil darstellt, wie auch die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen durch die Behandlung mit INF.</p> <p>Fazit: Zusammenfassend erkennt die AkdÄ aus den vom pU vorgelegten Daten einen Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von SOF + RBV über 12 Wochen gegenüber PEG + RBV über 48 Wochen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 aufgrund der besseren Verträglichkeit an. Dies steht im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG.</p> <p>Fragestellung 3</p> <p>Zusatznutzen von SOF + PEG + RBV (12 Wochen) oder SOF + RBV (48 Wochen) versus PEG + RBV bei GT 3</p> <p>In der FISSION Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit GT 3 eingeschlossen und mit SOF + RBV über 12 Wochen versus IFN + RBV über 24 Wochen behandelt. Eine Behandlung über 12 Wochen (und nicht 24 Wochen) im Interventionsarm mit SOF + PEG ist bei GT 3 nicht zulassungskonform. Laut IQWiG Dossier-Bewertung legt der pU für Patienten mit GT 3 die FISSI-</p>	<p>überstellung der Nebenwirkungsprofile der Therapieregime von Sofosbuvir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.</p> <p>Die Sofosbuvir-haltigen Regime führen zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime) oder es besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime) gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.</p> <p>Insgesamt wird der Zusatznutzen als gering bewertet. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wird insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Sofosbuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung S. 36, 58–59	<p>ON-Studie nicht vor, in der SOF + PEG über 12 Wochen eingesetzt wurden, sondern reicht nicht adjustierte indirekte Vergleiche sowohl zu therapienaiven als auch zu therapieerfahrenen Patienten mit GT 3 ein. Aus Sicht des IQWiG sind diese nicht adjustierten indirekten Vergleiche inhaltlich unvollständig und für den Nutzenbeleg nicht geeignet.</p> <p>Für therapienaive Patienten mit CHC GT 3 zeigen sich hier im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV (24 Wochen) und PEG + RBV SVR-Raten von 93,33 % vs. 70,24 % (relative Effektstärke 1,33) und für SOF + RBV + PEG (12 Wochen) und PEG + RBV Raten von 100 % vs. 70,24 % (relative Effektstärke 1,42).</p> <p>Für SOF + RBV + PEG gründen die SVR-Raten auf lediglich 7 Patienten. Eine SVR von 100 % wäre der bestmögliche Behandlungserfolg bei diesen Patienten, doch ist die Anzahl von Patienten zu gering, um valide Schlussfolgerungen zu ermöglichen.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass bei GT 3 insbesondere Leberzirrhose die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges durch SOF relevant beeinflusst und daher das Fibrosestadium bei der Studienplanung zu berücksichtigen ist.</p> <p>Die AkdÄ schätzt diese Verbesserungen der SVR angesichts der Ergebnisunsicherheit als nicht ausreichend für einen Be-</p>	<p>Für die Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa) ▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6) <p>liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>leg eines Zusatznutzens bei <i>therapienaiven</i> Patienten mit CHC GT 3 ein und sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Für <i>therapieerfahrene</i> Patienten mit CHC GT 3 zeigen sich hier im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV (24 Wochen) und PEG + RBV SVR-Raten von 72,24 % vs. 41,86 % (relative Effektstärke 1,85) und für SOF + RBV + PEG (12 Wochen) und PEG + RBV Raten von 83,33 % vs. 41,86 % (relative Effektstärke 1,99).</p> <p>Für <i>therapieerfahrene</i> Patienten mit CHC GT 3 sieht die AkdÄ einen Anhalt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Auf der Schadensseite finden sich für therapienaive Patienten mit CHC GT 3 im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV (24 Wochen) und PEG + RBV für SUE-Raten von 4,00 % vs. 6,02 % (relative Effektstärke 0,66) und für Abbrüche wegen UE von 0,40 % vs. 5,18 % (relative Effektstärke 0,08). Entsprechend finden sich für SOF + RBV + PEG (12 Wochen) und PEG + RBV SUE-Raten von 1,18 % vs. 6,02 % (relative Effektstärke 0,2). Für <i>therapieerfahrene</i> Patienten mit CHC GT 3 finden sich im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV (24 Wochen) und PEG</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 111 ff</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S.</p>	<p>+ RBV für Abbrüche wegen UE von 0,40 % vs. 12,59 % (relative Effektstärke 0,03).</p> <p>Hier sieht die AkdÄ die Daten ausreichend für einen kleineren Schaden.</p> <p>Fazit: Zusammenfassend sieht die AkdÄ damit für Patienten mit CHC durch GT 3 – aufgrund der dargestellten Ergebnisse zum Zusatznutzen und Schaden – Anhalte für einen geringen, aber letztlich nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der SOF-Regime bei <i>therapieerfahrenen</i>, jedoch nicht für einen Zusatznutzen bei <i>therapienaiven</i> Patienten.</p> <p>A) Zusatznutzen für Patienten die nicht (mehr) mit Interferon behandelt werden können (Anhang A)</p> <p>Der pU hat mit separatem Auftrag des G-BA Daten zu Patienten eingereicht, die für eine INF-Therapie (nicht) mehr geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass die POSITRON-Studie sowie die vorliegenden Daten aus weiteren acht Studien zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet sind, da</p> <p>A) bei einem relevanten Teil der Patienten grundsätzlich eine INF-Therapie (noch) möglich gewesen wäre,</p> <p>B) Patienten mit GT 3 nicht zulassungskonform (weil kürzer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
106 ff IQWiG Dossier- bewer- tung S. 10, 101	<p>als in der Zulassung vorgesehen) behandelt wurden und</p> <p>C) kein Vergleich mit „best supportive care“, wie eigentlich vorgesehen, erfolgte.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG nicht zu und hält die Daten durchaus für geeignet und zur Beantwortung der Fragestellung für zu berücksichtigen, denn:</p> <p>A) Die INF-Therapie ist für viele Patienten mit erheblichen physischen und psychischen Nebenwirkungen verbunden. Die Eignung eines Patienten für eine Therapie unter Einschluss von INF kann nur der behandelnde Arzt treffen. Eine post-hoc Beurteilung ist nicht möglich.</p> <p>B) Patienten mit GT 3 wurden zwar nicht zulassungskonform (lediglich über 12 statt wie zulassungskonform 24 Wochen) therapiert, doch führt die Verlängerung der Therapie (vgl. auch VALENCE-Studie, (24)) zu höheren SVR-Raten ohne Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen signifikant zu verändern.</p> <p>C) „best supportive care“ kann keine SVR bewirken und ist daher diesbezüglich zu vernachlässigen.</p> <p>Patienten, die nicht (mehr) mit INF behandelt werden können haben bisher nur eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 % pro Jahr, eine spontane Viruselimination zu erreichen (25).</p> <p>In der POSITRON-Studie wurde bei HCV-Patienten mit Genotyp</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>2 oder 3 Infektion und INF-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für IFN verglichen die SVR12-Rate einer antiviralen Therapie mit SOF + RBV mit Placebo. Die SVR12-Rate betrug 77,8 % gegenüber 0 % in der Kontrollgruppe.</p> <p>Behandlungsergebnisse in der POSITRON-Studie:</p> <table border="1" data-bbox="288 852 1158 1284"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 852 593 976">Nicht vorbehandelte Patienten, IFN Kontraindikation/ Unverträglichkeit</th> <th data-bbox="593 852 882 976">SOF+RBV 12 Wochen, (n = 207, 53 % GT 2; 47 % GT 3)</th> <th data-bbox="882 852 1158 976">Placebo 12 Wochen, (n = 71, 48 % GT 2; 52 % bei GT 3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 976 593 1064">Gesamt-SVR12</td> <td data-bbox="593 976 882 1064">77,8 % 95 % CI 71,5–83,2</td> <td data-bbox="882 976 1158 1064">0 % 95 % CI 0,0–5,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1064 593 1112">Genotyp 2</td> <td data-bbox="593 1064 882 1112">93 %</td> <td data-bbox="882 1064 1158 1112">0 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1112 593 1160">Genotyp 3</td> <td data-bbox="593 1112 882 1160">61 %</td> <td data-bbox="882 1112 1158 1160">0 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1160 593 1240">Genotyp 3 ohne Zirrhose</td> <td data-bbox="593 1160 882 1240">68 %</td> <td data-bbox="882 1160 1158 1240">0 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1240 593 1284">Genotyp 3 mit Zirrhose</td> <td data-bbox="593 1240 882 1284">21 %</td> <td data-bbox="882 1240 1158 1284">0 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auch wenn in der Studienpopulation von POSITRON viele Patienten eingeschlossen sein sollten, die nach post-hoc beurteilbaren Kriterien keine Kontraindikation gegen INF besaßen, wird trotz-</p>	Nicht vorbehandelte Patienten, IFN Kontraindikation/ Unverträglichkeit	SOF+RBV 12 Wochen, (n = 207, 53 % GT 2; 47 % GT 3)	Placebo 12 Wochen, (n = 71, 48 % GT 2; 52 % bei GT 3)	Gesamt-SVR12	77,8 % 95 % CI 71,5–83,2	0 % 95 % CI 0,0–5,1	Genotyp 2	93 %	0 %	Genotyp 3	61 %	0 %	Genotyp 3 ohne Zirrhose	68 %	0 %	Genotyp 3 mit Zirrhose	21 %	0 %	
Nicht vorbehandelte Patienten, IFN Kontraindikation/ Unverträglichkeit	SOF+RBV 12 Wochen, (n = 207, 53 % GT 2; 47 % GT 3)	Placebo 12 Wochen, (n = 71, 48 % GT 2; 52 % bei GT 3)																		
Gesamt-SVR12	77,8 % 95 % CI 71,5–83,2	0 % 95 % CI 0,0–5,1																		
Genotyp 2	93 %	0 %																		
Genotyp 3	61 %	0 %																		
Genotyp 3 ohne Zirrhose	68 %	0 %																		
Genotyp 3 mit Zirrhose	21 %	0 %																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem angenommen, dass die beobachteten Effekte ausreichend valide sind, um von einem Anhalt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für SOF in Kombination mit RBV auszugehen.</p> <p>Unterstützt werden diese Daten nach Meinung der AkdÄ auch durch Daten aus der FUSION-Studie, die erfolglos vorbehandelte Patienten mit GT 2 und 3 einschloss (26;27).</p> <p>Laut Einschätzung der AkdÄ ist eine Re-therapie von Patienten mit Nichtansprechen auf eine Interferonhaltige Therapie nur in Einzelfällen bei Relapse, aber nicht bei nur partiellem Response oder Null-Response sinnvoll und kann somit wegen der zu erwartenden erheblichen Nebenwirkungen dem Patienten in der Regel nicht empfohlen werden.</p> <p><u>Nutzenbewertung:</u></p> <p>Die Therapie mit SOF+RBV führt bei einem relevanten Teil der Patienten, für die es bisher keine erfolgversprechende Therapieoption gab nach derzeitigem Kenntnisstand zur Ausheilung der chronischen Virusinfektion (SVR) und damit zur langfristigen Freiheit von Folgen und Symptomen einer weiterbestehenden CHC und Risikoreduktion für Tod durch Lebersversagen bzw. für die Notwendigkeit der Lebertransplantation. Dieser nachhaltige und bisher nicht erreichte Nutzen ist ein wichtiger und erheblicher Fortschritt in der Behandlung der CHC.</p> <p>Das SVR als nicht formal validierter Surrogatparameter erlaubt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>nach der Methodik des IQWiG keine Quantifizierung des Nutzens und da die für den Beweis des Nutzens geforderten zwei RCTs nicht vorliegen, ergibt sich nach der Bewertungsmethodik des IQWiG ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für SOF in der Behandlung von Patienten mit HCH mit GT 2 und GT 3 die nicht (mehr) mit INF behandelt werden können.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut (RKI): Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, 45. Woche 2009 (Datenstand: 25.11.2009). *Epidemiol Bull* 2009; Nr. 48: 500-502.
2. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD et al.: Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41: 790-800.
3. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC et al.: The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299-1301.
4. Hauser W, Schnur M, Steder-Neukamm U et al.: Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 599-606.
5. Singal AG, Volk ML, Jensen D et al.: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 280-8, 288.
6. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY et al.: Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 833-844.
7. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR et al.: A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 509-516.
8. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S et al.: Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology* 2011; 54: 1547-1558.
9. Maruoka D, Imazeki F, Arai M et al.: Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; Epub ahead of print.
10. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al.: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.
11. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I et al.: The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 204-212.
12. Dieperink E, Pocha C, Thuras P et al.: All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 872-880.
13. Maasoumy B, Port K, Markova AA et al.: Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013; 8: e55285.
14. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-1898.
15. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-1493.
16. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Olysio 150 mg Hartkapseln". Stand: Juni 2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-

Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir. Bundesministerium für Justiz; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz AT 10.05.2012 B3, Berlin, 10. Mai 2012.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung [1420 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir. Bundesministerium für Justiz; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz. Nr. 52 (S. 1269), Berlin, 30. März 2012.

19. Gartlehner G, Moore CG: Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24: 170-177.

20. Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf. HTA-Bericht 88; Köln: DIMDI, 2009.

21. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment – draft guidance: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>. Revision 1. October 2013.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.1: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf. Köln, 28.11. Zuletzt geprüft: 16. Mai 2013.

23. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al.: Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887.

24. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al.: Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014.

25. Watanabe H, Saito T, Shinzawa H et al.: Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study. *J Med Virol* 2003; 71: 56-61.

26. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al.: Supplementary Appendix: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-1877.

27. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al.: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-1877.

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	19.05.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir (Sovaldi®), Gilead Sciences GmbH
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sofosbuvir ist in Deutschland seit Mitte Januar 2014 zur Therapie der chronischen Hepatitis C verfügbar. Am 2. Mai 2014 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Sofosbuvir veröffentlicht (https://www.gba.de/informationen/nutzenbewertung/102/#tab/dossier).</p> <p>Zugelassen ist Sofosbuvir bei Erwachsenen für alle Genotypen 1 bis 6 der chronischen Hepatitis C in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde für das gesamte Indikationsgebiet - mit Ausnahme der Genotyp 1 therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose sowie therapieerfahrenen mit oder ohne Zirrhose - die duale Therapie als Kombination aus Peginterferon und Ribavirin festgelegt.</p> <p><u>1.Patientenrelevanz des dauerhaften virologischen Ansprechens</u></p> <p>Wir können uns der Auffassung des IQWiG, dass dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response (SVR)) „<i>per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit Heilung der Erkrankung gleichzusetzen</i>“ sei, da keine Validierungsstudien für SVR als Surrogatendpunkt für Heilung vorlägen, nicht anschließen.</p> <p>Aus wissenschaftlichen Überlegungen heraus sehen wir den SVR als einen patientenrelevanten Endpunkt für die chronische Hepatitis C bedingte Morbidität an. Ferner besteht eine klare Korrelation zwischen der chronischen Hepatitis C und Mortalität, was eine Quantifizierung eines Zusatznutzens ermöglicht.</p> <p>Medizinische Fachgesellschaften, z.B. DGIM, DGVS und AkdÄ, haben sich bereits gegenüber dem G-BA in den entsprechenden Stellungnahmeverfahren zu Boceprevir (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf) als auch zu Telaprevir (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1949/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_ZD.pdf) zur Patientenrelevanz des Endpunktes „dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (SVR) geäußert. Wir stimmen mit den dort getätigten Aussagen zu SVR überein und möchten an dieser Stelle stellvertretend die Aussagen der DGVS aus der Stellungnahme zu Telaprevir zitieren: „<i>Aufgrund der publizierten Studien, inklusive systematischer Reviews, besteht an der Dauerhaftigkeit der Viruseradikation</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In diesen Studien werden insbesondere das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>nach Erreichen einer SVR kein Zweifel. Es bestehen keinerlei wissenschaftlichen Anhaltspunkte dafür, dass der klinische Nutzen der einem dauerhaften virologischen Ansprechen folgt, von der Art und/oder Dauer der eingesetzten Medikamente abhängig ist, d.h. der entscheidende Zielparameter ist eine SVR, die einer dauerhaften Viruseradikation entspricht.“</i></p> <p>Des Weiteren unterstreicht auch die AkdÄ diese Auffassung, wenn sie in der Telaprevir Stellungnahme zum Thema SVR als Surrogatparameter schreibt: <i>„Die AkdÄ stimmt mit dem IQWiG darin überein, dass die SVR ein nicht durch prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien (RCT) formal validierter Surrogatparameter für Langzeitfolgen der chronischen Hepatitis C ist, wie z. B. für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). <u>Die grundsätzlich wünschenswerte Validierung dieses Surrogatparameters durch prospektive RCTs ist aus Sicht der AkdÄ nicht durchführbar, da das Erreichen einer SVR mit einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt verbunden ist. Es würde daher weder von den Patienten akzeptiert, noch wäre es ethisch vertretbar, aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen Patienten diesen relevanten Therapieeffekt, die Beendigung der schwerwiegenden unmittelbaren Symptome der Erkrankung durch SVR, vorzuenthalten. Prospektive Kohortenstudien sind deshalb die bestmögliche Evidenz für die Validierung des Surrogatparameters SVR.“</u></i></p> <p>Letztlich bestätigt auch der G-BA selbst sowohl im Telaprevir- als auch im Boceprevir-Verfahren, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) als patientenrelevant anzusehen ist, und schloss, dass „der Zusatznutzen damit grundsätzlich quantifizierbar“ ist (z.B. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf).</p> <p><u>2. Konkordanz von SVR 12 und SVR 24</u></p> <p>Wir befürworten die Aussage des IQWiG zur Konkordanz von SVR 12 und SVR 24 (Seite 48 der Sofosbuvir IQWiG Bewertung; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf). Nach unserer Auffassung ist die gegenwärtige Evidenzlage ausreichend, um SVR 12 anstelle von SVR 24 als primären Endpunkt von Zulassungsstudien zum Wirksamkeitsnachweis heranzuziehen. Dies wird auch von den Zulassungsorganisatio-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nen anerkannt und praktiziert.</p> <p><u>3. Einbindung von medizinischem Sachverständigen</u> Wir hätten es sehr befürwortet, wenn in der IQWiG Bewertung zu Sofosbuvir zusätzliche medizinisch-wissenschaftliche Sachverständige berücksichtigt worden wären. Im Sinne der Transparenz wäre es wünschenswert gewesen, Kenntnis zu Anfragen des IQWiG an externe Sachverständige und ggf. zu Gründen für das Nichtabgeben von Stellungnahmen zu erhalten.</p> <p>Gleichzeitig begrüßen wir die Patientenbeteiligung und Einbindung der Patientensicht, die hier durch die Deutsche Leberhilfe e.V. eingebracht wurde.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Biotest AG

Datum	15.05.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir - 2014-02-01-D-091
Stellungnahme von	Biotest AG Landsteinerstr. 3-5 63303 Biotest

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biotest AG, Landsteinerstr. 3-5, 63303 Dreieich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Biotest AG nimmt Stellung zur G-BA Entscheidung bezüglich der Bewertung des Zusatznutzens einer Sofosbuvir haltigen Therapie der chronischen Hepatitis C.</p> <p>Insgesamt erachtet Biotest AG die vom Antragsteller eingereichten Daten zu Sofosbuvir(SOF) als einen Beleg für den berechtigten Anspruch auf einen Zusatznutzen für die Therapie der chronischen Hepatitis C im Vergleich zu den auch vom G-BA anerkannten und vom Antragsteller ausgewählten zweckmässigen Vergleichstherapien mit PegInF + RBV bzw. TVR/Boc + PegInF+RBV. Bei Einsatz von Sofosbuvir in Kombination mit RBV kann erstmalig eine PegInF-freie Behandlung der chronischen Hepatitis C – wenn auch eingeschränkt auf die HCV-Genotypen 2 und 3 - in kürzerer Zeit als mit der zweckmässigen Vergleichstherapie (PegInF+RBV) zur Erreichung einer SVR 12 / 16 durchgeführt werden. Dies eröffnet auch Patienten, die für eine PegInF-haltige Therapie nicht geeignet sind, diese aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate nicht vertragen oder bereits erfolglos behandelt wurden, die Möglichkeit ihre chronische Hepatitis C vom HCV Genotyp2 auszuheilen. Auch Patienten mit HCV-Genotyp 3 profitieren wenn auch in geringerem Maße von einer PegInF-freien Therapie. Bemerkenswert ist, dass diese Behandlungserfolge sowohl für nicht-zirrhotische als auch für zirrhotische Ausprägungen der chronischen Hepatitis C von HCV Genotypen 2 und 3 zutreffen. Selbst eine Trippeltherapie mit SOF+PEGInF+RBV wie sie derzeit noch für die HCV Genotypen1, 4-6 durchgeführt werden müssen, zeichnen sich durch eine kürzere Behandlungsdauer und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aus ^(1,2,3,4).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1.) Lawitz E et al Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013; 368 (20): 1878-1887
- (2.) Jacobson IM et al; Positron Study; Fusion Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 and 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013; 368(20): 1867-1877
- (3.) Zeuzem s et al; Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014 May 4 Epub
- (4.) Afdhal N et al; Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2014 April 12 Epub

5.5 Stellungnahme des Berufsverbands Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng)

Datum	20.05.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir (Sovaldi®)
Stellungnahme von	<p>Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng) Holdergärten 13 89081 Ulm Tel: 0731-7042718 FAX: 0731-7054711 Mail: kontakt@bng-gastro.de</p> <p><u>Als Fachgruppenkoordinatoren Hepatologie für den bng :</u></p> <p>Dr.med.Stefan Mauss Grafenberger Allee 128a 40237 Düsseldorf Mail: stefan.mauss@center-duesseldorf.de</p> <p>Dr.med.Karl-Georg Simon Franz-Kail-Str. 2 51375 Leverkusen Mail: kj.simon@gastroenterologie-leverkusen.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme des Berufsverbandes niedergelassener Gastroenterologen (bng) zur frühen Nutzenbewertung von Sofosbuvir:</u></p> <p>Die Therapie der Hepatitis C befindet sich derzeit im Umbruch. Die Therapie wird in naher Zukunft durch die Kombination von direkt antiviral wirksamen Medikamenten ohne Interferon erfolgen. Dies bedeutet deutlich weniger Nebenwirkungen und durch die bessere Verträglichkeit einen Wegfall von relativen und absoluten Kontraindikationen. Sofosbuvir wird für viele der weiteren neuen Medikamente wie Simeprevir, Daclatasvir und Ledipasvir der Kombinationspartner sein. Damit kommt Sofosbuvir über die aktuelle Zulassung, die sich auf den gemeinsamen Einsatz mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bzw. Ribavirin alleine bezieht, eine zentrale Bedeutung in der zukünftigen Therapie der Hepatitis C zu.</p> <p>Bereits die aktuelle Zulassung die die EMA Sofosbuvir erteilt hat, bedeutet eine wesentliche Verbesserung der Therapie der chronischen Hepatitis C gegenüber der bisherigen Standardtherapie. Die Kombination von Sofosbuvir mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ermöglicht eine effektivere Behandlung von HCV Genotyp 1 infizierten Patienten im Vergleich zur Telaprevir oder Boceprevir mit einer langfristigen Virusfreiheit (SVR) in etwa 90% der Patienten bei gleichzeitiger Verkürzung der Therapiedauer auf 12 Wochen. Dies bedeutet eine Reduktion der nebenwirkungsträchtigen auf Interferon basierenden Therapie um 12 oder 36 Wochen bei gleichzeitiger Steigerung der SVR Rate um 10 – 30% je nach Subpopulation der Patienten. Für Patienten</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die nachfolgende Kommentierung der spezifischen Aspekte verwiesen.</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit einer Leberzirrhose steht erstmals eine effektive Therapiemöglichkeit mit Heilungschancen von mindestens 60% zur Verfügung.</p> <p>Zugleich ist Sofosbuvir deutlich besser verträglich als Boceprevir oder Telaprevir, die beide ein erhebliches Anämierisiko aufweisen. Auch die unter Telaprevir häufig auftretenden Hautreaktionen finden sich bei Sofosbuvir nicht.</p> <p>Für Patienten mit Genotyp 2 werden durch die interferonfreie Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen die höchsten Heilungsraten bei gleichzeitig kürzer Therapiedauer und geringeren Nebenwirkungen erzielt. Daher stellt diese Therapie für den Genotyp 2 den Standard dar.</p> <p>Patienten mit HCV Genotyp 3 und erfolgloser Vortherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin eröffnet sich durch Kombination von PEG-Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir erstmals die Möglichkeit einer hoch effektiven Retherapie mit ebenfalls nur 12 wöchiger Therapiedauer.</p> <p>Patienten mit Genotyp 3 wird ebenfalls die Möglichkeit einer gut wirksamen und besser verträglichen Therapie ohne Interferon durch die Kombination von Sofosbuvir mit Ribavirin eröffnet. Dieses Ziel wird für den HCV Genotyp 3 allerdings nur mit einer Therapiedauer von 24 Wochen und mit geringerer Effektivität bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose erreicht, allerdings lassen sich damit auch Patienten behandeln, die bisher einer Therapie aufgrund von Kontraindikationen nicht zugänglich waren.</p>	

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch für Genotyp 4-Patienten zeigen sich mit der Triple-Therapie mit Sofosbuvir analog wie bei der Genotyp 1-Infektion bessere Heilungschancen bei kürzerer Therapiedauer.</p> <p>Auch bisherige Problempopulationen profitieren deutlich von der Zulassung von Sofosbuvir. Für HIV-koinfizierte Patienten unterscheiden sich die Studienergebnisse nicht mehr von denen der HCV-Monoinfektion. Bisher war die Therapie HIV-koinfizierter Patienten durch längere Therapiedauern bei gleichzeitig niedrigeren SVR Raten gekennzeichnet.</p> <p>Für Patienten vor einer Lebertransplantation sind mit einer Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin erfolgreich behandelt worden. Der Therapieerfolg basiert auch ganz wesentlich auf der deutlich besseren Verträglichkeit dieser Therapie verglichen mit einer auf Interferon basierenden Behandlung. Dies führte zu einer Vermeidung einer Reinfektion der Transplantatleber.</p> <p>Zu dem Stellenwert des SVR als patientenrelevantem Endpunkt gibt es inzwischen auch europäische Studiendaten, die für Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose bzw. Leberzirrhose eine deutliche Reduktion sowohl der durch die Lebererkrankung bedingten, als auch der Gesamtmortalität belegen (van der Meer 2012). Damit werden Ergebnisse einer älteren Studie aus den USA auch für europäische Patienten bestätigt (Backus 2011).</p>	

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Den meisten dieser Aspekte wird das IQWiG Dossier nicht gerecht, da es methodische Aspekte in den Vordergrund stellt. Sicherlich wären ein vergleichendes Studiendesign, höhere Patientenzahlen oder die Untersuchung von vor-therapierten Patienten mit HCV Genotyp 1 wünschenswert gewesen, aber auch die vorhandenen Studiendaten belegen auf Grund der hohen SVR Ergebnisse, des günstigeren Nebenwirkungsprofils und der Verkürzung der Behandlungsdauer den erheblichen klinischen Fortschritt in der Hepatitis C Therapie durch Sofosbuvir. Darüber hinaus besteht erstmals die Möglichkeit Patienten mit Kontraindikationen für PEG-Interferon antiviral zu behandeln.</p>	
<p><u>Im Einzelnen sehen wir den Stellenwert von Sofosbuvir in der Therapie der Hepatitis C unter Berücksichtigung der publizierten Studien wie folgt:</u></p> <p>Ersttherapie:</p> <p>Genotyp 1, 4:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ <i>Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen</i> <p>Hier liegt eine Zulassung auf der Grundlage von Phase 2/3 Studiendaten mit hohen SVR-Raten (ca. 90%) vor. Auch für Patienten mit</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>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 sechs Genotypen vor. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen/konstellationen z.B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) oder HIV Koinfizierte betrachtet. Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Die Zulassung von Sovaldi umfasst die Behandlung der Genotypen 1 bis 6. Laut Fachinformation sind verschiedene Therapieregime mit unterschiedlichen Kombinationspartnern und unterschiedlichen Behand-</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kompensierter Leberzirrhose konnten hohe SVR-Raten (ca. 80%) erzielt werden (Lawitz 2013). Eine Therapieverlängerung führte in Phase 2 Studien zu keinem Vorteil bei therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose (Kowdley 2013). Die Triple-Therapie mit PEG-IFN, Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen ist daher die empfohlene Therapie für diese Patientengruppe. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen wie sie nach der Zulassung für Patienten mit negativ prädiktiven Faktoren möglich wäre, sollte bei fehlender Studiendatenlage nur im Einzelfall erwogen werden.</p> <p>Telaprevir und Boceprevir basierte Triple-Therapien sollten insbesondere auf Grund der deutlich höheren Toxizität nicht mehr eingesetzt werden (Poordad 2011, Sherman 2011).</p> <p>Genotyp 5, 6</p> <p>Aufgrund der eingeschränkten Datenlage bei Einschluss weniger Patienten in der Zulassungsstudie kann keine definitive Aussage zum dauerhaften virologischen Ansprechen getroffen werden. Diese Patientenpopulation ist aber extrem selten, so dass Studien hier nicht möglich erscheinen. Daher</p>	<p>lungsdauern möglich.</p> <p>Für Sovaldi liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden. In diesen Studien werden insbesondere das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sollte aufgrund der in vitro-Aktivität analog der Zulassungsstudie eine Behandlung wie beim Genotyp 1 oder 4 erfolgen.</p> <p>Genotyp 2:</p> <p>➤ <i>Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen</i></p> <p>Hier liegt eine Zulassung für 12 Wochen Therapiedauer auf der Grundlage einer Phase 3 Studie mit hohen SVR-Raten (ca. 90%) vor (Lawitz 2013, Jacobson 2013, Zeuzem 2013).</p> <p>Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen wie es in der Zulassung für Patienten mit negativ prädiktiven Faktoren möglich wäre, sollte bei fehlenden Studien nur im Einzelfall erwogen werden.</p> <p>Hohe SVR Raten werden für den Genotyp 2 auch mit einer dualen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin erzielt (70-90%). Jedoch ist die Therapiedauer in der Regel länger (12-24 Wochen) und die Behandlung ist deutlich nebenwirkungsreicher (Younossi 2013, Younossi 2013, Mangia 2005). Interferonbedingte Nebenwirkungen</p>	<p>signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferon-freien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6)

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können in Einzelfällen auch nach Absetzen der antiviralen Therapie fortbestehen (z. Bsp. Hypothyreose, Depression, Retinopathie).</p> <p>Genotyp 3 :</p> <p>➤ <i>Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen oder Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen</i></p> <p>Hier liegt eine Zulassung sowohl für eine Dreifachtherapie mit PEG-IFN, Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen als auch für eine duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen vor (Lawitz 2013, Zeuzem 2013). Bei Patienten ohne Leberzirrhose oder vorherigem Therapieversagen auf eine duale Therapie erscheinen beide Therapieoptionen hinsichtlich der SVR-Raten gleichwertig. Für Patienten mit Leberzirrhose ist die Anzahl der behandelten Patienten jedoch niedrig (Zeuzem 2013).</p> <p>Aktuell sollte bei interferongeeigneten Patienten deshalb eine 12-wöchige Therapie mit PEG-Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir durchgeführt werden.</p>	<p>Für die aufgeführten Patientengruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur einarmige Studien für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Bewertung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes bzw. des Interferon-freien Therapieregimes Sofosbuvir plus Ribavirin vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) therapieerfahrenen Patienten mit chronischer He-

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusätzlich kann laut der Zulassung eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei der Triple-Therapie mit pegyliertem Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir erwogen werden, wenn negative prädiktive Faktoren vorliegen. Dies sollte analog zu den Patienten mit Genotyp 1 bzw. 2 bei fehlenden Studien nur im Einzelfall erwogen werden.</p> <p>Re-Therapie nach Versagen von (PEG)-Interferon / Ribavirin:</p> <p>Genotyp 1, 4:</p> <p>➤ <i>Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen</i></p> <p>Hier liegt eine Zulassung vor. Zwar wurden im Rahmen der Zulassung keine Daten zur Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin erhoben. Aufgrund von Studien beim Genotyp 3 sowie der höheren SVR Raten bei der Ersttherapie im Vergleich zur Triple-Therapie mit Telaprevir/Boceprevir wurde</p>	<p>patitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) <p>Für die aufgeführten Patientengruppen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon + Ribavirin] hinsichtlich der Therapieeffekte auf Morbidi-</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>jedoch angenommen, dass auch bei der Re-Therapie von Therapieversagern auf (PEG)-Interferon / Ribavirin mit der Sofosbuvir-basierten Triple-Therapie höhere SVR Raten erreicht werden können, als mit der Telaprevir / Boceprevir Triple-Therapie. Vor dem Hintergrund der zu erwartenden IFN-freien Therapien sollte bei diesen Patienten eine Therapie mit pegyliertem Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir nur bei hoher Therapiedringlichkeit (z.B. fortgeschrittene Fibrose / Zirrhose) oder dringendem Patientenwunsch durchgeführt werden.</p> <p>Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen ist bei Vorliegen von negativen Prädiktoren für das Therapieansprechen nach der Zulassung erlaubt. Daten von klinischen Studien liegen hierzu nicht vor, so dass die Therapieverlängerung nicht allgemein empfohlen werden kann.</p> <p>Für eine Interferon-freie Therapie von Sofosbuvir in Kombination mit Telaprevir oder Boceprevir und Ribavirin liegen keine Daten vor. Diese Therapie ist deshalb nicht zu empfehlen.</p>	<p>tät vor. Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin gegenüber Peginterferon plus Ribavirin zu einer signifikanten Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens führt. Dies wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gewertet.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen durch das Interferon-freie Therapieregime (Sofosbuvir plus Ribavirin) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.</p> <p>Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor für die relevante Teilpopulation vor. In der Studie traten in der relevante Teilpopulation keine Todesfälle auf.</p> <p>Des Weiteren liegen zu den folgenden Patientengruppen nicht kontrollierte (einarmige) Studien vor:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)▪ therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genotyp 2:</p> <p>➤ <i>Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen.</i></p> <p>Hier liegt eine Zulassung auf der Grundlage von Phase 3 Studien- daten mit hohen SVR-Raten (über 90%) vor. Bei Patienten mit Leberzirrhose scheint ein möglicherweise leicht erhöhtes Relapse- Risiko zu bestehen (SVR ca. 88%) (Zeuzem 2013).</p> <p>Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen ist bei Vorliegen von negativen Prädiktoren für das Therapieansprechen nach der Zulassung erlaubt. Daten von klinischen Studien liegen hierzu nicht vor, so dass die Therapieverlängerung nur im Einzelfall empfohlen werden kann.</p>	<p>(Genotyp 2)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer He- patitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombi- nation mit Ribavirin)▪ Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6) <p>Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzenbewer- tung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evi- denzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusam- menhang 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 (randomi- siert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen.</p> <p>Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkonstella- tionen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstu- fe zu treffen (vgl. 2 Kapitel § 13 Abs.2 VerfO).</p> <p>Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Be- zug auf die Nutzenbewertung von Sofosbuvir als erfüllt angesehen wer- den. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptio- nen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genotyp 3:</p> <p>➤ <i>Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen oder Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen</i></p> <p>Die von der Patientenzahl begrenzten Daten lassen auch hier eine hohe Erfolgsrate bei Patienten ohne und mit Leberzirrhose für die Triple Therapie mit pegyliertem Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir (SVR 83%) erwarten (Lawitz 2013). Für die duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin führte eine Verlängerung von 12 über 16 auf 24 Wochen zu steigenden SVR Raten mit 87% insbesondere für Patienten ohne Leberzirrhose. Bei Patienten mit Leberzirrhose war die SVR Rate mit 60% auch bei einer 24-wöchigen Therapie eingeschränkt (Lawitz 2013, Jacobson 2013, Zeuzem 2013). Allerdings bestehen für Patienten mit einer Vortherapie keine weiteren Therapiealternativen, so dass unter Nutzen/Risikoabwägung für die Therapieentscheidung werden sollte.</p>	<p>16 bis 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarksuppression¹. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA - in Übereinstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden einarmigen Studien unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches als verwertbare Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Thera-</p>

¹European Assessment report Sovaldi®, 21 November 2013, S. 10

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Re-Therapie nach Versagen einer Triple-Therapie mit Telaprevir/Boceprevir:</p> <p>Genotyp 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen</i> <p>Es liegen keine Daten zur Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für diese Patientengruppe vor. Bei einem virologischen Versagen auf eine Telaprevir/Boceprevir-basierte Triple-Therapie liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein fehlende Sensitivität gegenüber PEG-Interferon alfa als auch (zumindest in den ersten Monaten) eine Resistenz gegenüber dem Protease-Inhibitor vor. Bei einer Re-Therapie könnte daher eine funktionelle Monotherapie mit Sofosbuvir mit einem hohen Risiko eines Relapse resultieren.</p>	<p>pie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit den vorliegenden einarmigen Studien der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Therapieregime von Sofosbuvir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar. Die Sofosbuvir-haltigen Regime führen zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime) oder es besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime) gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.</p> <p>Insgesamt wird der Zusatznutzen als gering bewertet. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wird insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Sofosbuvir gesehen.</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interferon-intolerante Patienten:</p> <p>Genotyp 1, 4:</p> <p>➤ <i>Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 bis 24 Wochen</i></p> <p>Bei Patienten mit einer Genotyp 1 oder 4 Infektion wurden Studien mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin durchgeführt. Bei einer Ersttherapie mit Patienten mit einem Genotyp 1 bzw. 4 für 12 Wochen konnten SVR-Raten von 50-80% erreicht werden (Osinusi 2013, Gane 2012, Jacobson 2013, Ruane 2013). Es eröffnet sich allerdings erstmals eine Therapieoption für diese Patientengruppe, so dass eine Therapie nach Nutzen/Risikoabwägung möglich ist. Bei Patienten mit Leberzirrhose und / oder Re-Therapie nach Non-Response auf PEG-Interferon und Ribavirin lagen die SVR Raten deutlich niedriger (10-60%) (Gane 2012, Ruane 2013).</p>	<p>Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.</p> <p>Für die Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa)▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6) <p>liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HIV/HCV-Koinfektion</p> <p>Zur Therapie der HIV/HCV-Koinfektion liegt nur eine Studie mit einer IFN-freien Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin vor. Diese ergab für die HCV-Genotypen 1 (76%, 24 Wochen Therapie), 2 (88%, 12 Wochen Therapie), und 3 (67%, 12 Wochen Therapie) mit der HCV-Monoinfektion vergleichbare Ansprechraten (Sulkowski 2013).</p> <p>Zur Triple-Therapie mit PEG-Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir liegen nur Daten von einer kleinen monozentrischen Studie vor, die im Wesentlichen die Ergebnisse für HCV mono-infizierte Patienten bestätigt (Rodruigez-Torres 2013).</p> <p>Therapie vor und nach Lebertransplantation</p> <p>In einer Studie zum Einsatz einer Therapie von Sofosbuvir und Ribavirin bis zur Lebertransplantation konnte die Virusreplikation</p>	

Stellungnehmer: bng

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei allen Patienten effektiv supprimiert werden. Bei 69% der Patienten wurde zudem eine Re-Infektion nach Transplantation verhindert (Curry 2013). Ca. 15% der Patienten erleiden nach einer Lebertransplantation bei Hepatitis C die gefürchtete größtenteils fulminant verlaufende fibrosierende cholestatische Hepatitis C, die eine Mortalität > 80% aufweist. Die antivirale Therapie vor Transplantation kann diese cholestatische Hepatitis verhindern. Für die Gabe nach Lebertransplantation liegen nur wenige Erfahrungen vor. Medikamenteninteraktionen sind zu prüfen und Daten zu Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR <30ml/min) liegen bisher nicht vor (Charlton 2013). Eine Therapie sollte in jedem Fall in enger Kooperation mit einem erfahrenen Lebertransplantationszentrum durchgeführt werden.</p> <p>Diese Stellungnahme berücksichtigt alle bis zum 10.5.2014 veröffentlichten Studien.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9(6):509-516
2. Charlton M, Gane E, Manss MP et al. Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of Established Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology* 2013;58: LB-2.
3. Curry MP, Forns X, Chung R, et al. Pretransplant Sofosbuvir and Ribavirin to Prevent Recurrence of HCV Infection After Liver Transplantation. *Hepatology* 2013;58:314A..
4. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Once daily PSI-7977 plus RBV in HCV GT1/2/3. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April 18-22, 2012, Barcelona, Spain; abstract 1113.
5. Jacobson IM, et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364(25):2405-16
6. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. [Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options.](#) *N Engl J Med.* 2013, 368(20):1867-77.
7. Jacobson IM, Reem G, Rodriguez-Torres M, et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (SMV, TMC435) plus sofosbuvir (SOF, GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: The COSMOS study. *Hepatology* 2013;58: LB-3.
8. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I. et al. [Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection \(ATOMIC\): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial.](#) *Lancet.* 2013, 15;381(9883):2100-7.
9. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine* 2013, 368:1878-87.
10. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, et al. Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks Provides High SVR Rates in HCV-Infected Genotype 2 or 3 Treatment- Experienced Patients with and without Compensated Cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 Study. *Hepatology* 2013; 58:LB-4.
11. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. [Sofosbuvir and Ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection \(LONESTAR\): an open-label, randomised, phase 2 trial.](#) *Lancet.* 2013 Nov 1. pii: S0140-6736(13)62121-2. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2. [Epub ahead of print]
12. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2005; 352(25):2609-17.
13. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ et al. [Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavourable treatment characteristics: a randomized clinical trial.](#) *JAMA.* 2013, 310(8):804-11.
14. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al.. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
15. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, Shen G, Symonds B, McHutchison J, et al. Sofosbuvir and peginterferon alfa-2a/ribavirin for treatment-naïve genotype 1-4 HCV-infected patients who are coinfecting with HIV. *Infectious Disease Week 2014* 2014;Abstract 2014.

16. Ruane PJ, Ain D, Riad J, et al. Sofosbuvir plus Ribavirin in the Treatment of Chronic HCV Genotype 4 Infection in Patients of Egyptian Ancestry. *Hepatology* 2013;58:736A.
17. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365(11):1014-24.
18. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari J, et al. All-Oral Therapy With Sofosbuvir Plus Ribavirin For the Treatment of HCV Genotype 1, 2, and 3 Infection in Patients Co-infected With HIV (PHOTON-1). *Hepatology* 2013, 58:313A.
19. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA* 2012 308(24):2584-93.
20. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, et al. Minimal Impact of Sofosbuvir and Ribavirin on Health Related Quality of Life in Chronic Hepatitis C (CH-C). *J Hepatol.* 2013 Dec 10. pii: S0168-8278(13)00870-2. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.006. [Epub ahead of print]
21. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, et al. Effects of Sofosbuvir-based Treatment, With and Without Interferon, on Outcome and Productivity of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec 5. pii: S1542-3565(13)01838-7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.032. [Epub ahead of print]
22. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, et al. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: the VALENCE Trial. *Hepatology* 2013, 58:733A.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Datum	23.5.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover, Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Frankfurt, Prof. Dr. Ulrich R. Fölsch, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit Januar 2014 steht mit der Zulassung von Sofosbuvir der erste nukleosidische HCV Polymerase-Inhibitor für die Therapie der chronischen Hepatitis C zur Verfügung. Die Zulassung von Sofosbuvir erfolgte in Kombination mit anderen antiviralen Substanzen entweder in Kombination mit Peg-Interferon plus Ribavirin als kurzzeitige Triple-Therapie über 12 Wochen, oder als Interferon-freie Therapie in Kombination mit Ribavirin über eine Therapiedauer von 12 Wochen bei HCV Typ 2 bzw. über 24 Wochen bei HCV Typ 3 und Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber einer Interferon-basierter Therapie.</p> <p>Die Zulassung von Sofosbuvir wird weltweit als entscheidender Durchbruch in der Bekämpfung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion und deren Folgen betrachtet. Sofosbuvir zeichnet sich durch 1. eine hohe antivirale Wirksamkeit bei allen HCV Genotypen sowie bei bisher schwer behandelbaren Patienten z.B. mit Cirrhose, HIV-Koinfektion oder Patienten vor bzw. nach Lebertransplantation aus (alle Patienten zeigen ein komplettes virologisches Ansprechen unter einer Sofosbuvir-basierter Therapie), 2. ein hohes Sicherheitsprofil ohne zusätzliche relevante Steigerung der Nebenwirkungsraten beim Einsatz in der Kombination mit Peg-Interferon und/oder Ribavirin (1, 2), 3. Fehlen signifikanter Medikamenteninteraktionen und 4. einer hohen Resistenzbarriere mit Fehlen eines Resistenz-assoziierten Therapieversagens. Mit der Sofosbuvir-basierter Interferon-freier Therapieoption wird erstmals in der Geschichte der Therapie der HCV-Infektion die therapeutische Lücke für die große Zahl der Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen (Medikamenteninteraktionen) bzw. Interferon-Kontraindikationen und -Unverträglichkeiten keine Chance auf eine Heilung ihrer chronischen HCV Infektion hatten, geschlossen. Die Sofos-</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die nachfolgende Kommentierung der spezifischen Aspekte verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover, Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Frankfurt, Prof. Dr. Ulrich R. Fölsch, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>buvir-basierte antivirale Therapie unterscheidet sich damit auch konzeptionell grundlegend von der bisherigen und ausschließlich in Kombination mit Peg-Interferon plus Ribavirin zugelassenen Therapie mit den Protease-Inhibitoren der 1. Generation Boceprevir und Telaprevir, die seit 2011 für die Therapie der HCV Typ 1 zur Verfügung stehen.</p> <p>Die Zulassung von Sofosbuvir durch die Europäische Zulassungsbehörde beruht auf den Ergebnissen von fünf Phase 3 Studien bei Patienten mit HCV Typ 1-6 Infektion (NEUTRINO, FISSION, POSITRON, FUSION, VALENCE), die alle im New England Journal of Medicine publiziert wurden sowie einer Phase III Studie (PHOTON-1) bei HIV-HCV Koinfektion und zahlreichen Ergebnissen aus Phase II Studien (3-6). Mit einer 12-wöchigen Tripletherapie (Sofosbuvir 400 mg einmal täglich plus Peg-Interferon und Ribavirin) wurden Heilungsraten von 90% bei unvorbehandelten Patienten mit HCV Typ 1-, 4-, 5- und 6-Infektion erreicht (92% bei Patienten ohne und 80% bei Patienten mit Cirrhose). Die Phase III Studien für Patienten mit HCV Typ 2 und 3 Infektion wurden aufgrund der positiven Ergebnisse aus den Phase II Studien primär Interferon-frei mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über eine Therapiedauer von 12 bzw. 24 Wochen durchgeführt. Die 12-wöchige Sofosbuvir plus Ribavirin-Therapie erzielte SVR Raten bei nicht-vorbehandelten Patienten mit HCV Typ 2 (mit oder ohne Cirrhose) von 91%-100% und bei vorbehandelten Patienten ohne bzw mit Cirrhose von 91-96% bzw. 60-88%. Für HCV Typ 3 lagen die Heilungsraten nach 24-wöchiger Sofosbuvir plus Ribavirintherapie bei 85% (91% bei Patienten ohne und 68% bei Patienten mit Cirrhose).</p> <p>Eine Interferon-basierte Triple-Therapie über 12 Wochen wurde nur bei vorbehandelten Patienten mit HCV Typ 2 und 3-Infektion im Rahmen einer Phase II Studie (LONESTAR-2) evaluiert und zeigte anhaltende</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover, Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Frankfurt, Prof. Dr. Ulrich R. Fölsch, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>virologische Responderaten (SVR) von 96% bei HCV Typ 2 (93% bei Cirrhose und 100% bei Patienten ohne Cirrhose) und von 83% bei HCV Typ 3 Infektion(7).</p> <p>223 Patienten mit HIV-HCV Infektion wurden im Rahmen einer Phase III Studie (PHOTON-1) mit einer Interferon-freien Sofosbuvir plus Ribavirin-Therapie über 12-24 Wochen behandelt. Die 24- wöchige Therapie führte zu Heilungsraten von 75% bei Koinfektion mit HCV-Typ 1 und von 92 bzw. 88% bei vorbehandelten Patienten mit HCV Typ 2- bzw. 3-Koinfektionen. 88% der unvorbehandelten Patienten mit HCV Typ 2-Koinfektion und 67% der unvorbehandelten Patienten mit HCV Typ 3-Koinfektion wurden durch eine nur 12-wöchige Therapie geheilt (8).</p> <p>Im Rahmen einer Pilotstudie zur Wirksamkeit einer 12-wöchigen Triple-Therapie mit Sofosbuvir plus Peg-Interferon und Ribavirin erreichten 21 von 23 Patienten (91%) mit HIV/HCV-Koinfektion (HCV-Genotypen 1-4) eine SVR (9).</p> <p>Vor dem Hintergrund der hohen und in den meisten Patientengruppen überlegenen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit der Sofosbuvir-basierten Therapie, die eine relevante Verkürzung der Therapiedauer ermöglicht, stellt Sofosbuvir die neue Standardtherapie im Management der HCV Infektion dar. Der Einsatz der bisherigen Standardtherapie für HCV Typ 1 mit den Proteaseinhibitoren der 1. Generation Boceprevir und Telaprevir sowie der dualen Therapie mit Peg-Interferon plus Ribavirin für HCV Typ 2 und 3 wird von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und weiteren führenden Fachgesellschaften (European Association for the Study of the Liver [EASL], American Association for the Study of the Liver [AASLD], Infectious Disease Society of America [IDSA], UK-Leitlinie) nicht mehr</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover, Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Frankfurt, Prof. Dr. Ulrich R. Fölsch, Kiel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
empfohlen (10-13).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sofosbuvir gemäß § 35a SGB V beauftragt mit dem Ziel der Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC). Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA dabei verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (siehe Tabelle 2 der Dossierbewertung, Seite 4).</p> <p>In seiner Dossierbewertung vom 29.04.2014 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass in der Gesamtschau lediglich „für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 ein positiver Effekt für SOF + RBV für die Endpunktkategorie schwerwiegende Folgekomplikationen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)“ vorliegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt HCC, welches über das Surrogat SVR berücksichtigt wird, ist nicht quantifizierbar“. Somit ergibt sich insgesamt „für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für alle anderen Fragestellungen ergibt sich kein Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Seite 5 der Dossierbewertung,</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>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 sechs Genotypen vor. Zudem werden therapierrelevante Patientengruppen/konstellationen z.B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) oder HIV Koinfizierte betrachtet. Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Die Zulassung von Sovaldi umfasst die Behandlung der Genotypen 1 bis 6. Laut Fachinformation sind verschiedene Therapieregime mit unterschiedlichen Kombinationspartnern und unterschiedlichen Behandlungsdauern möglich. Für Sovaldi liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden. In diesen Studien werden insbesondere das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tabelle 4).</p> <p>Das IQWiG akzeptiert in seiner Nutzenbewertung die SVR zwar als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC. Der Effekt der SVR wird jedoch per se als nicht quantifizierbar eingestuft, da aus Sicht des Instituts keine formale Validierung des SVR als relevanter Endpunkt vorliegt (wie auch schon in den Nutzenbewertungen zu Boceprevir und Telaprevir dargestellt). Dies führt bei der Nutzenableitung des IQWiG zu Sofosbuvir im Genotyp 2 zu der Feststellung, dass der Zusatznutzen „nicht quantifizierbar“ ist (Seite 5 der Dossierbewertung, Tabelle 4).</p> <p>Der Vorstand der DGVS und DGIM kann der Methodik des IQWiG nicht folgen, dass es sich bei der SVR lediglich um ein Surrogat für den Endpunkt HCC handelt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der publizierten Studien, inklusive systematischer Reviews, besteht kein Zweifel daran, dass die SVR mit der dauerhaften Viruseradikation und damit der Heilung von der chronischen HCV-Infektion gleichzusetzen ist. Die Heilung von der chronischen HCV-Infektion stellt per se kein Surrogat, sondern einen für den Patienten hoch relevanten Endpunkt der Behandlung dar, mit signifikanten Effekten auf die HCV-assoziierten Komplikationen und extrahepatischen Manifestationen, Lebensqualität und Transmission der HCV Infektion. Die HCV Infektion führt nicht nur zu einer signifikanten Steigerung der Leber-bezogenen, sondern auch der nicht-</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferon-</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leber-bezogenen Sterblichkeit, insbesondere durch Steigerung der Sterblichkeit an kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen und extrahepatischen Malignomen (14, 15). Die aktuellen epidemiologischen Daten zur HCV Infektionen belegen für Europa und USA eine kontinuierliche Zunahme der HCV-assoziierten Sterblichkeit, die inzwischen die Sterblichkeit durch die HIV Infektion bei Weitem überschritten hat (16, 17). In der "GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY" betrug die Zahl der Patienten, die in Europa 2010 aufgrund einer HCV Infektion gestorben sind 57.000 im Vergleich zu 8.000 HIV-assoziierten Todesfällen. Etablierte epidemiologische Modellierungen belegen, dass weltweit ohne spezielle Interventionsmaßnahmen mit einer weiteren Steigerung der HCV-assoziierten Komplikationen und Sterblichkeit zu rechnen ist. Für Deutschland beträgt im Jahr 2013 die geschätzte Anzahl von Patienten mit HCV-assoziiierter dekompensierter Cirrhose n=2430, HCC n=1530 und 1300 Patienten sind an den Folgen der Lebererkrankung gestorben. Ohne zusätzliche Interventionsmaßnahmen ist mit einer weiteren ca. 10%igen Zunahme dieser Endpunkte für die kommenden Jahre zu rechnen (Gipfel im Jahr 2024) (18).</p> <p>Das Erreichen einer SVR und damit Eradikation der chronischen HCV Infektion stellt den zentralen und weltweit von sämtlichen Zulassungsbehörden akzeptierten Therapieendpunkt dar. Das Erreichen einer SVR ist mit einer 75%igen Reduktion der HCC-Entwicklung und einer signifikanten Reduktion der HCV-induzierten Sterblichkeit assoziiert (19-23). Mit den bisherigen Therapieregimen</p>	<p>freien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kann für Deutschland bis zum Jahr 2021 eine Abnahme der HCV-bezogenen Sterblichkeit um 11-18% erreicht werden (24). Legt man die Effektivität einer Sofosbuvir-basierten Therapie mit einer ca. 90%iger SVR Rate zugrunde, ist mit einer Reduktion der HCV-assoziierten Sterblichkeit um 40%, einer Abnahme der HCC Rate bzw. Anzahl dekomensierter Lebererkrankungen um 45% bzw. 55% zu rechnen sowie mit einer Reduktion der Anzahl HCV-infizierter Personen um 40% (25). Durch eine zusätzliche Steigerung der Therapierate von aktuell 4.7% auf 9.9% könnte die HCV-assoziierte Sterblichkeit, HCC-Rate, Anzahl dekomensierter Cirrhosen sowie Anzahl HCV-infizierter Personen um 75%, 70%, 80% sowie 85% reduziert werden. Die SVR stellt daher für die Reduktion Patienten-relevanter Endpunkte einen quantifizierbaren Faktor dar.</p>	<p>bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6)</p> <p>Für die aufgeführten Patientengruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur einarmige Studien für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Bewertung des Nebenwir-</p>
	<p>Kein Zusatznutzen für HCV Typ 1, 3, 4-6.</p> <p>Wie in Tabelle 4 zusammengefasst (Seite 5 der Dossierbewertung, Tabelle 4) kann das IQWiG für unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten mit HCV Typ 1, 3, 4, 5, und 6 Infektion sowie für Patienten mit HIV Koinfektion keinen Zusatznutzen durch die Sofosbuvir-Therapie belegen. Das IQWiG begründet diese Bewertung mit der Tatsache, dass „mit Ausnahme von therapienaiven Patienten mit Genotyp 2“ „für die vorliegende Nutzenbewertung“ von Patienten mit nicht-HCV Typ 2 „keine angemessenen Analysen (= randomisierte Studien) vorlagen“ (Seite 5 der Dossierbewertung). Das</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG hält die vorgelegten historischen Kontrollgruppen für nicht ausreichend valide, da „diese historischen Vergleiche nicht adjustierte indirekte Vergleiche darstellen“ und „sich die zugrunde liegende Datenbasis für die zu vergleichenden Behandlungen systematisch unterscheidet“ (Seite 5-6 der Dossierbewertung). Das IQWiG begründet seine Aussagen durch das Fehlen randomisierter Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und das Fehlen dramatischer Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus historischen Kontrollgruppen. Lediglich beim HCV Genotyp 4 wurde im Vergleich zur bisherigen Therapie ein dramatischer Effekt zugunsten von Sofosbuvir abgeleitet. Die Effektivitätsanalysen der Sofosbuvir-basierten Therapie im Vergleich zu den Ergebnissen der bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie werden jedoch grundsätzlich nicht angezweifelt.</p> <p>Der Vorstand der DGVS und DGIM kann der Einschätzung des IQWiG zum fehlenden Zusatznutzen von Sofosbuvir bei HCV Typ 1, 3, 4, 5 und 6 nicht folgen und sieht in diesem Zusammenhang einen deutlichen Handlungsbedarf hinsichtlich der Methodologie des IQWiG für die Bewertung neuartiger und innovativer Therapiekonzepte, die aufgrund ihrer zu erwartenden Wirksamkeit und Sicherheit nicht grundsätzlich zweckmäßig und ethisch vertretbar mit zugelassenen Therapieoptionen verglichen werden können.</p> <p>Auf Grundlage der im Lancet publizierten Phase II Studie zur Effektivität einer Sofosbuvir-Tripletherapie bei HCV Typ 1,4-6, die SVR</p>	<p>kungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes bzw. des Interferon-freien Therapieregimes Sofosbuvir plus Ribavirin vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) <p>Für die aufgeführten Patientengruppen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Raten von 89% bei nur 12-wöchiger Therapiedauer erzielte (3) war es auch in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden ethisch nicht vertretbar, Patienten im Rahmen der Phase III Studien in eine Vergleichstherapie mit einer potentiell 48-wöchigen Protease-Inhibitor-basierten Triple-Therapie zu randomisieren. Die Vorstand der DGVS und DGIM hält die Forderung nach einer randomisierten Studie mit einem 24-48 wöchigen Protease-Inhibitor-basierten Vergleichsarm vor dem Hintergrund der Phase II ATOMIC-Studie für ebenfalls ethisch nicht vertretbar. Die DGVS und DGIM schließen sich ausdrücklich der Haltung der Zulassungsbehörden an, dass eine Heilungsrate von 90% bei gleichzeitiger dramatischer Verkürzung der Therapiedauer auf nur 12 Wochen mit signifikanter Reduktion der Nebenwirkungen die Durchführung einer nicht-randomisierten Studie rechtfertigte. Konsequenterweise wird von allen führenden Fachgesellschaften nach Zulassung der Sofosbuvir-Tripletherapie eine Triple-Therapie mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir oder Telaprevir für 24-48 Wochen insbesondere aufgrund der signifikanten Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen (10-13).</p> <p>Der Vorstand der DGVS und DGIM hält auch die Kritik des IQWiG an der Validität der historischen Kontrollgruppen für nicht gerechtfertigt. Die Charakteristika der Patienten der NEUTRINO Studie entsprechen denen bisheriger Vergleichsstudien zur Therapie der chronischen HCV-Infektion und stellen somit eine ausreichend repräsentative Population dar. Auch die Effektivität der bisherigen</p>	<p>Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie ist durch zahlreiche kontrollierte Studien bei mehreren tausend Patienten gut dokumentiert. In der Tabelle 30 der Dossierbewertung (Seite 118) werden die „SVR24-Effekte aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen für die Fragestellungen 1 bis 6“ zusammengefasst. Dabei zeigt sich für alle Fragestellungen hoch-signifikante und relevante Unterschiede in den SVR Raten zugunsten der Sofosbuvirtherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	
	<p>„Ergänzend zum ursprünglichen Auftrag beauftragte der G-BA das IQWiG am 05.02.2014, die in der Nutzenbewertung zu Sofosbuvir entsprechenden Studien zur Patientenpopulation „Patienten, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind“ abzubilden. Dies sollte eine Beschreibung der untersuchten Patientenpopulation sowie der Studienqualität und daraus ableitend der Aussagesicherheit der Ergebnisse sowie die Ergebnisdarstellung beinhalten.“ (Seite 1 Dossierbewertung).</p> <p>Das IQWiG hat für solche Patienten, für die eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet ist ebenfalls keine Bewertung vorgenommen. Die vorgelegten Daten seien laut IQWiG ungeeignet, den Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der Vergleichstherapie „Best Supportive Care (BSC)“ (= alle Maßnahmen, die nicht antiviral sind) zu bewerten (Seite 110 der Dossierbewertung). Das IQWiG begründet seine Haltung mit Bezug auf die DGVS Leitlinie (26), nach welcher die Interferongabe nach individueller Nutzen-Risiko-</p>	<p>Die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind“ wird nicht gesehen. Laut Fachinformation von Sovaldi ist eine Interferon-freie Therapie [Sofosbuvir + Ribavirin] für HCV Patienten mit Genotyp 1,4,5,6 nur eingeschränkt und in Einzelfällen zugelassen: „Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alfa ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alfa haben“. Des Weiteren wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass dieses Behandlungsregime nur für Patienten einzusetzen ist, bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist. Dies setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzung der Patientengruppe aufgrund dieser Merkmale, insbesondere der medizinischen Dringlichkeit, ist nicht gegeben. Die Bewertung der Interferon-freien Therapieregime mit dem Wirkstoff Sofosbuvir erfolgt im Beschluss im Rahmen der vergleichenden Bewertung für die festgelegten, nach</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abwägung entschieden werden soll. „Somit kann zwar bei einem Teil dieser Patienten, aber nicht bei allen von einer fehlenden Eignung von Interferon ausgegangen werden. Dem Studieneinschluss müsste eine angemessen operationalisierte, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorausgehen“ (Seite 100 der Dossierbewertung).</p> <p>Der Vorstand der DGVS und DGIM stimmt mit den Ausführungen des IQWiG dahingehend überein, dass vor dem Hintergrund fehlender Therapiealternativen auch bei relativen Kontraindikationen für eine Interferon-basierte Therapie im Einzelfall eine individuelle Entscheidung für die Therapie-Durchführung getroffen werden kann. Diese Empfehlung der Leitlinie der DGVS basiert auf der Rationale, dass der Nutzen einer SVR die potentiellen mit der Therapie-assoziierten Risiken überwiegt. Zu einer vergleichbaren Schlussfolgerung kommt auch die „Guidelines Development Group“ der WHO in ihren aktuellen Empfehlungen zum Management der HCV Infektion (27).</p> <p>Der Vorstand der DGVS und DGIM widerspricht jedoch in aller Deutlichkeit den Schlussfolgerungen des IQWiG, dass die vorliegenden Daten keine Bewertung für den Zusatznutzen einer Interferon-freier Sofosbuvir-Therapie erlauben. Das IQWiG begründet seine Aussage zum einen durch das Fehlen von Daten „zu einer Referenztherapie (z. B. zu der als zweckmäßige Vergleichstherapie benannte Best Supportive Care)“ und zum anderen dadurch, dass „fast alle Studien auch Patienten einschlossen, für</p>	<p>Genotyp und Therapieerfahrung differenzierten Patientengruppen.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die eine Interferontherapie grundsätzlich geeignet gewesen wäre“ (Seite 100 der Dossierbewertung).</p> <p>Als „Best Supportive Care“ hat sich für das Management der HCV Infektion lediglich die Empfehlung um Verzicht auf Alkohol etabliert (27). Diese Empfehlung erhalten weltweit alle Patienten mit HCV-Infektion durch die mit der Behandlung der HCV-Infektion involvierten Personen im Gesundheitssystem, unabhängig davon ob eine Therapie erfolgt oder nicht. Eine spontane Elimination der HCV Infektion im chronischen Verlauf kommt nicht vor, hierfür liegen zahlreiche Langzeitstudien vor. Der Effekt einer Therapie für den patientenrelevanten Endpunkt „Heilung der chronischen HCV Infektion“ im Vergleich zur Nichtbehandlung ist somit eindeutig quantifizierbar (28).</p> <p>Das IQWiG unterschätzt in seiner Dossierbewertung die Relevanz absoluter und relativer Kontraindikationen für Interferon-basierte Therapiestrategien hinsichtlich der populations-bezogenen Therapiefähigkeit und Therapierate chronisch HCV-infizierter Personen. Studien aus der Versorgungsforschung belegen, dass lediglich 45% (6.341/13.999) der diagnostizierten Patienten mit chronischer Hepatitis C eine Interferon-basierte Therapie erhalten (29). Hauptursachen für eine Ablehnung der Therapie waren Angst vor Nebenwir-</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kungen, Probleme mit der Familie und Arbeit (Angst vor Arbeitsausfall durch Nebenwirkungen), Begleiterkrankungen und Depressionen.</p> <p>Schon per definitionem kann es für diese Patienten mit Interferon-Kontraindikationen keine zweckmäßige Vergleichstherapie geben.</p> <p>Besonders deutlich wird die Problematik der Interferon-basierten Therapie bei Patienten mit der höchsten Dringlichkeit zur Therapie, d.h. solchen mit (fortgeschrittener) Cirrhose und Patienten vor und nach Lebertransplantation. Schwerwiegende Nebenwirkungen entwickeln bis zu 40% der Patienten mit Cirrhose unter einer Protease-Inhibitor-basierten Tripletherapie mit signifikantem Risiko der Sepsisentwicklung (30).</p> <p>Bei chronisch HCV-infizierten Patienten kommt es nach Lebertransplantation in nahezu 100% zu einer Transplantat-Reinfektion, mit einem signifikanten Risiko für den Organverlust und die postoperative Sterblichkeit. Besonders hoch ist die Sterblichkeit bei einer HCV-Reinfektionshepatitis mit cholestatischem Verlauf (fibrosierend cholestatische Hepatitis, FCH). Interferon-basierte Therapieregime sind nach Lebertransplantation meist kontraindiziert oder von geringer Wirksamkeit. Alle bisherigen Versuche zur Prävention der HCV-Reinfektion waren ergebnislos. Mit der Interferon-freien Sofosbuvirtherapie steht jetzt erstmals eine wirksame HCV-Reinfektionsprophylaxe zur Verfügung. Bei 69% aller Patienten</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konnte die HCV Reinfektion verhindert werden; wurde eine HCV-RNA Negativierung mindestens 4 Wochen vor der Transplantation erreicht, betrug die Präventionsrate 96% (31). Die Sofosbuvirtherapie hat sich auch für die Therapie der (schweren) HCV Reinfektion als lebensrettend erwiesen (32, 33). Diese neuen Therapieoptionen kennzeichnen eine Trendwende im Management HCV-infizierter Patienten vor und nach Lebertransplantation deren Bedeutung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte als dramatisch einzuschätzen ist.</p> <p>Der Vorstand der DGVS und DGIM weist abschließend darauf hin, dass die Interferon-basierte Therapie mit zunehmender Behandlungsdauer mit einer signifikanten und patientenrelevanten quantifizierbaren Einschränkung der Lebensqualität einhergeht (34). Das Ausmaß Interferon-assoziiierter Nebenwirkungen (Anämie, Fatigue, Depressionen, Neurotoxizität, Induktion von Autoimmunerkrankungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Infektionsrisiko, um nur einige zu nennen) ist in zahlreichen randomisierten und kontrollierten Studien eindeutig belegt. Die Frequenz der unterschiedlichen Nebenwirkungen zeigt dabei in allen Studien eine hohe Übereinstimmung, so dass eine stabile Datenlage zur Beurteilung Interferon-assoziiierter Nebenwirkungen existiert, die einen Vergleich zu den beobachteten Nebenwirkungen im Rahmen der Interferon-freien Sofosbuvirstudien erlaubt.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden“ (Seite 1 der Dossierbewertung).</p> <p>Der Vorstand der DGVS und DGIM sieht vor dem Hintergrund seiner in der Stellungnahme dargelegten Kritikpunkte eine erhebliche Problematik in der fehlenden Einbindung externer Sachverständiger für die Dossierbewertung. Die DGVS hat bereits in der Vergangenheit mehrfach angeboten, Sachverständige zu mandatieren, das IQWiG hat aber davon nie Gebrauch gemacht.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Zusammenfassung</p> <p>Zusammenfassend betrachtet der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) die Zulassung des ersten HCV-Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir für einen therapeutischen Durchbruch im Management der HCV Infektion. Erhebliche Zusatznutzen ergeben sich aus einer Steigerung der Heilungsraten bei Therapie-naiven Patienten ohne bzw. mit Zirrhose auf $\geq 90\%$ bzw. 80% bei gleichzeitiger Verkürzung der Therapiedauer auf i.d.R. nur noch 12 Wochen, die Verhinderung der HCV Reinfektion nach Lebertransplantation, die Induktion vergleichbarer Heilungsraten bei Patienten mit HIV-HCV Koinfektion und die erstmalige Möglichkeit Patienten Interferon-frei zu behandeln. Nebenwirkungen der Interferon-basierten Therapie stellten bisher die Hauptbarriere für die Therapie der HCV Infektion dar. Die durch die Interferon-freie Therapie zu erwartende Steigerung der Therapierate wird zu einer signifikanten Reduktion der Bevölkerungs-basierten HCV-assoziierten Sterblichkeit beitragen.</p>	<p>Gesamtbewertung</p> <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [Peginterferon + Ribavirin] hinsichtlich der Therapieeffekte auf Morbidität vor. Die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass die Behandlung mit Sofosbuvir plus Ribavirin gegenüber Peginterferon plus Ribavirin zu einer signifikanten Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens führt. Dies wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als eine beträchtliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens gewertet.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen durch das Interferon-freie Therapieregime (Sofosbuvir plus Ribavirin) ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.</p> <p>Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lie-</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor für die relevante Teilpopulation vor. In der Studie traten in der relevante Teilpopulation keine Todesfälle auf.</p> <p>Des Weiteren liegen zu den folgenden Patientengruppen nicht kontrollierte (einarmige) Studien vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) ▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin) ▪ Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6) <p>Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO für die Nutzen-</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bewertung 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.</p> <p>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).</p> <p>Diese Voraussetzungen, die sehr eng auszulegen sind, können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Sofosbuvir als erfüllt angesehen werden. Die chronische Hepatitis C Infektion ist eine Erkrankung, die im Verlauf zu schweren Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem Leberzellkarzinom führen kann. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Interferon-haltigen Kombinationstherapien, die über 16 bis 72 Wochen angewandt werden müssen. Interferon-basierte Therapien sind assoziiert mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören auch schwerwiegende psychiatrische Ne-</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>benwirkungen wie Depression und Selbstmordgedanken, sowie hepatische Komplikationen und Knochenmarks suppression¹. Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung der Verkürzung der Therapiedauer und des Nebenwirkungsprofils von Interferon besteht eine Ausnahmekonstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Sofosbuvir im Vergleich mit historischen Kontrollen zu den bisherigen interferonhaltigen Behandlungsoptionen rechtfertigt, ohne dass hierdurch in Frage gestellt wird, dass valide Aussagen zu einem Zusatznutzen in der Regel nur auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität getroffen werden können. An diesem Grundsatz, wie er den Anforderungen an ausreichend valide Feststellungen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, hält der G-BA auch künftig fest. Allerdings sieht der G-BA - in Übereinstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) - und mit Blick auf den hier vorliegenden medizinischen Sachverhalt, unter Einbeziehung der vorhandenen Alternativen, einen besonders gelagerten Einzelfall. Unter diesen Umständen können die vorliegenden einarmigen Studien unter Berücksichtigung des historischen Vergleiches als verwertbare Bewertungsunterlagen ausnahmsweise zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

¹European Assessment report Sovaldi®, 21 November 2013, S. 10

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und belegt ist. Eine spontane Viruselimination tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken des SVR zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings ist mit den vorliegenden einarmigen Studien der Nachweis eines adäquaten Ansprechens auf die Therapie durch das Erreichen des SVR nachgewiesen. Hinzu kommt, dass bei einer Gegenüberstellung der Nebenwirkungsprofile der Therapieregime von Sofosbuvir einerseits mit der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits wesentliche qualitative Unterschiede bestehen. Die Ergebnissicherheit auf dieser Grundlage getroffener Aussagen ist als gering einzustufen und stellt einen Anhaltspunkt dar.</p> <p>Die Sofosbuvir-haltigen Regime führen zu einer Verkürzung der Behandlungsdauer (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime) oder es besteht die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime) gegenüber der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Sinne eines indirekten Vergleichs geht der G-BA von einem Zusatznutzen gegenüber der</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die Vermeidung Interferon-bedingter Nebenwirkungen aus.</p> <p>Insgesamt wird der Zusatznutzen als gering bewertet. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung wird insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Sofosbuvir gesehen. Aufgrund der fehlenden direktvergleichenden Studien konnte der G-BA eine quantitative vergleichende Betrachtung der Nebenwirkungen nach Art, Schweregrad und Häufigkeit nur eingeschränkt vornehmen.</p> <p>Für die Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) (Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa)

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Berg, Leipzig, Prof. Dr. Michael P. Manns, Hannover

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6) <p>liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Jacobson IM, Gane E, Nelson D, et al. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir-containing regimens. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2014.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, Dusheiko G, Esteban R, Hezode C, et al. Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: The VALENCE study. *Journal of hepatology*. 2014.
3. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2100-7.
4. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-77.
5. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-87.
6. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014.
7. Lawitz E, Poordad F, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. A phase 2a trial of 12-week interferon-free therapy with two direct-acting antivirals (ABT-450/r, ABT-072) and ribavirin in IL28B C/C patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Journal of hepatology*. 2013;59(1):18-23.
8. S N. Sofosbuvir in HIV coinfection with HCV GT 1,2,3 PHOTON-1 trial. . 21th CROI 2014; Abstract 26.
9. Rodriguez-Torres M R-OJ, Gaggar A, Shen G, Symonds B, McHutchison J, et al. . Sofosbuvir and peginterferon alfa-2a/ribavirin for treatment-naive genotype 1-4 HCV-infected patients who are coinfecting with HIV. *Infectious Disease Week 2014* 2014 Abstract.
10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *Journal of hepatology*. 2014.
11. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014.
12. AASLD/IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org> 02/28/2014.
13. <http://www.dgvs.de/leitlinien/aktuelle-empfehlungen>.
14. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(4):469-77.
15. Lee MH, Yang HI, Wang CH, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(12):2894-900.
16. Cowie BC NA, J.H. MacLachlan. EUROPEAN RESPONSES IN FOCUS: COMPARING VIRAL HEPATITIS AND HIV RELATED DEATHS IN EUROPE 1990–2010 IN THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2010. . *J Hepatol*. 2014;60 (Suppl 1) S35A.

17. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med.* 2012;156(4):271-8.
18. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of viral hepatitis.* 2014;21 Suppl 1:34-59.
19. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology.* 2010;138(2):513-21, 21.e1-6.
20. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(5 Pt 1):329-37.
21. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2011;9(6):509-16.e1.
22. van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Hansen BE, Manns MP, Zeuzem S, et al. Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in hepatitis C? *Journal of hepatology.* 2014;60(1):191-6.
23. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TE, et al. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2011;54(5):1547-58.
24. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology.* 2012;143(4):974-85.e14.
25. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of viral hepatitis.* 2014;21 Suppl 1:60-89.
26. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol.* 2010;48(2):289-351.
27. GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS INFECTION (www.who.int)
World Health Organisation. 2014.
28. Wiese M, Fischer J, Lobermann M, Gobel U, Grungreiff K, Guthoff W, et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2014;59(1):49-57.
29. Niederau C, Huppe D, Zehnter E, Moller B, Heyne R, Christensen S, et al. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2012;18(12):1339-47.
30. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *Journal of hepatology.* 2013;59(3):434-41.
31. Curry MP FX, Chung R, Terrault N, Brown R, Fenkel JM, et al. Pretransplant sofosbuvir and ribavirin to prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2013;58(suppl):314A.

32. Kim B, Trivedi A, Thung SN, Grewal P. Case report of successful treatment of fibrosing cholestatic hepatitis C with sofosbuvir and ribavirin after liver transplantation. *Seminars in liver disease*. 2014;34(1):108-12.
33. Samuel D CM, Gane E et al. . SOFOSBUVIR AND RIBAVIRIN FOR THE TREATMENT OF RECURRENT HEPATITIS C INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION: RESULTS OF A PROSPECTIVE, MULTICENTER STUDY. *J Hepatol*. 2014;60 (Suppl 1) S35A.
34. Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L, et al. Escitalopram for the prevention of peginterferon-alpha2a-associated depression in hepatitis C virus-infected patients without previous psychiatric disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):94-103.

5.7 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	22.05.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/ Sovaldi®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Frühbewertung für den neuen Wirkstoff Sofosbuvir hat das IQWiG eine Datenbewertung allein im Genotyp 2 bei therapienaiven Patienten vorgenommen und dort einen Zusatznutzen (Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen) abgeleitet. Das Ausmaß des Zusatznutzens hält das IQWiG deshalb nicht für quantifizierbar, weil das Surrogat SVR formal nicht validiert ist und deshalb nicht mit Heilung gleichgesetzt werden könne.</p> <p>Die in Form von indirekten Vergleichen vorgelegten Daten für die anderen Populationen hat das IQWiG als ungeeignet angesehen, nicht analysiert und somit auch keine Bewertung des Zusatznutzens vorgenommen. Für diese Patientengruppen gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p>Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den klaren Therapieerfolgen, die im Rahmen der Entwicklung von Sovaldi® gezeigt werden konnten und letztlich dazu geführt haben, dass die Zulassungsbehörden einer Darlegung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir im einarmigen Studiendesign auf Basis eines historischen Vergleichs zugestimmt haben.</p> <p>Studien der Phase 2 mit Sofosbuvir in Kombination mit PEG/RBV haben einen dramatischen Effekt bei Patienten mit GT 1 gezeigt. Es wurden Ansprechraten von über 90% (GT 1) bis fast 100% (GT 2) erreicht. Dabei gab es bisher keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen und die Therapiedauer ist mit 12 Wochen deutlich kürzer als bei der Vergleichstherapie mit mindestens 24,</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>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 sechs Genotypen vor. Zudem werden therapierelevante Patientengruppen/konstellationen z.B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) oder HIV Koinfizierte betrachtet.</p> <p>Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Die Zulassung von Sovaldi umfasst die Behandlung der Genotypen 1 bis 6. Laut Fachinformation sind verschiedene Therapieregime mit unterschiedlichen Kombinationspartnern und unterschiedlichen Behandlungsdauern möglich.</p> <p>Für Sovaldi liegen mehrere Studien vor, in denen verschiedene Genotypen sowie spezielle Patientengruppen untersucht werden. In diesen Studien werden insbesondere das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepati-

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>häufig auch 48 Wochen. Zudem ist bei den Genotypen 1, 2 und 3 erstmals eine Interferon-freie Therapie der CHC möglich.</p> <p>Angesichts der Kenntnis der klaren Überlegenheit von Sofosbuvir aus den Phase 2-Studien ergeben sich relevante Probleme bei der Durchführung randomisierter Vergleichsstudien.</p> <p>In Bezug auf die Zulassungssituation liegt damit ein außergewöhnlicher Sachverhalt vor, bei dem sich jetzt zeigt, dass die Zusatznutzen-Prüfung anhand der IQWiG-Methodik zu nicht sachgerechten Ergebnissen führt.</p> <p>Das IQWiG geht im Regelfall davon aus, dass im Rahmen der Zusatznutzenbewertung kleinere Unterschiede zwischen zwei Therapiealternativen analysiert werden müssen und verlangt daher Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit (vgl. IQWiG Methodenpapier S. 7).</p> <p>Der für die Zuerkennung eines Zusatznutzens auf Basis des vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleichs geforderte dramatische Effekt im dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR) verlangt nach der IQWiG-Methodik einen 10fach größeren Effekt als bei der Vergleichstherapie (vgl. IQWiG-Methodenpapier S. 44). Angesichts des bereits vorhandenen Effekts der hier zu betrachtenden Vergleichstherapie ist dieser aber nicht erreichbar.</p> <p>Erforderlich ist daher vielmehr eine Auseinandersetzung mit der Frage, welche Verbesserungen in der Hepatitis -C-Therapie qualitativ als dramatisch angesehen werden können.</p> <p>Dies obliegt nunmehr dem G-BA.</p>	<p>tis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)</p> <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferon-freien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abgesehen von der Frage der zu erreichenden Zielgröße für einen dramatischen Effekt stellt sich vorgelagert aus Sicht des IQWiG das Problem der vom pU getroffenen Auswahl der Studien für den indirekten Vergleich. Diese ist nach Auffassung des IQWiG zu eng und methodisch daher nicht adäquat. Eine Auswertung der Daten erfolgt deshalb nicht, was im Sinne der Verfahrensökonomie nicht sinnvoll ist, da gegebenenfalls nachgereichte Daten aus dem Anhörungsverfahren ausgewertet werden müssen. Sachdienlich wäre es daher, die aus Sicht des IQWiG erforderlichen Daten noch während der IQWiG-Bewertung zeitnah nachzufordern, damit bereits zum Beginn des Stellungnahmeverfahrens eine inhaltliche Bewertung der verfügbaren Evidenz vorliegt.</p> <p>Wie bereits des Öfteren angemerkt, sollte das Verfahren nicht als Sanktionsinstrumentarium, sondern zur sachgerechten Evaluierung von Zusatznutzen für neue Arzneimittel genutzt werden.</p> <p>Dies erfordert - wie sich am vorliegenden Fall erneut zeigt – ein flexibles methodisches Vorgehen bei außergewöhnlichen Therapiesituationen.</p> <p>Im Übrigen bleibt die Aufgabe des G-BA, neben der wissenschaftlichen Analyse des IQWiG andere Aspekte in seine Entscheidung mit einzubeziehen, um diesen Sachverhalten angemessen Rechnung zu tragen (vgl. IQWiG-Methodenpapier, S. 8).</p> <p>Dass ein Arzneimittel wie Sovaldi® nach den IQWiG-Grundsätzen selbst bei Durchführung einer RCT schwer zu bewerten ist, zeigt</p>	<p>Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapie-naiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6) <p>Für die aufgeführten Patientengruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Kritik des IQWiG an der FISSION-Studie für die Bewertung des Schadenspotentials bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 2. Das IQWiG kommt hier zu der Einschätzung, dass ein hohes Verzerrungspotential vorliegt und Aussagen zum Schadenspotential daher nicht getroffen werden können.</p> <p>Das Verzerrungspotential sieht das IQWiG zum einen begründet in der hohen Anzahl an Drop-outs im Vergleichsarm (inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips). - Dies ist jedoch die Konsequenz der deutlich besseren Verträglichkeit von Sofosbuvir im Vergleich zu den Interferon-bedingten schweren Nebenwirkungen, die letztlich zur Auflösung der Randomisierung führen. Dies zeigt eigentlich überdeutlich den Vorteil von Sofosbuvir in Bezug auf Nebenwirkungen und dass bei solch großen Unterschieden klassische Vergleichsstudien zwar theoretisch möglich sind, aber praktisch zur Ergebnissicherheit nicht weiter beitragen.</p> <p>Außerdem ergibt sich nach Auffassung des IQWiG relevantes Verzerrungspotential durch die unterschiedliche Behandlungsdauer bei dem Interventions- und dem Kontrollarm (12 vs. 24 Wochen). Auch hier wird der Vorteil der verkürzten Behandlungsdauer mit Sofosbuvir in der Bewertungsmethodik zum Nachteil.</p>	<p>der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur einarmige Studien für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Bewertung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes bzw. des Interferon-freien Therapieregimes Sofosbuvir plus Ribavirin vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) <p>Für die aufgeführten Patientengruppen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Begründung: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

IQWiG, Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013, abrufbar unter https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf

5.8 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22. 05. 2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir - 2014-02-01-D-091 / Sovaldi®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 75, Zeilen 16-18	MSD SHARP & Dohme GMBH	In Übereinstimmung mit der medizinischen Fachwelt und allen maßgeblichen internationalen Zulassungsbehörden erachten wir das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) als Heilung der chronischen Hepatitis C. Die von dieser Erkrankung geheilten Patientenanteile sind quantifizierbar.	Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.
Seite 28, Tabelle 14 (Fußnote) sowie Seiten 29 und 65	MSD SHARP & Dohme GMBH	<p>Seite 28: „Es wurden verschiedene Strategien zum Ersetzen von fehlenden Werten für Patienten, die keine der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und vom pU nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (SOF + RBV: 3; PEG + RBV: 10), sowie für Patienten, für die der fehlende SVR 24-Wert durch das bei ihnen beobachtete virologische Ansprechen nach 12 W ersetzt worden war (SOF + RBV: 2; PEG + RBV: 0), angewandt. Auch das Ersetzen zuungunsten von SOF + RBV zeigte die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von SOF + RBV.“</p> <p>Seite 29: „Da in der Auswertung des Endpunkts das ITT-Prinzip in relevantem Maß verletzt wurde (siehe Abschnitt 2.11.2.4.2) und zusätzlich für 2 Patienten des SOF + RBV-Arms aus anderen Gründen keine Angaben zum SVR 24 vorlagen, wurden eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es wurden 2 Strategien zum Ersetzen von fehlenden Werten für Patienten, die keine der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und vom pU nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (SOF + RBV: 3; PEG + RBV: 10), sowie für die beiden Patienten, für die der fehlende SVR 24-Wert durch das bei ihnen beobachtete virologische Ansprechen nach 12 Wochen ersetzt worden war (SOF + RBV: 2; PEG + RBV: 0), angewandt. Sowohl die Ersetzung durch „virologisches Ansprechen“ als auch die gemäß beobachtetem Risiko im PEG + RBV-Arm zeigte die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von SOF + RBV, aufgrund derer trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR 24 eine hohe Ergebnissicherheit angenommen wird.“</p> <p>Seite 65: „Die Auswirkungen der inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auf die Effektschätzung werden mit Hilfe eigener Sensitivitätsanalysen überprüft. Bei ro-</p>	<p>FISSION (N=499; [256_{Intervention}/243_{Kontrolle}]) war eine randomisierte, nicht verblindete, aktiv kontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 verglichen wurde; 28 % hatten den Genotyp 2 (N=140 [73_{Intervention}/67_{Kontrolle}]), davon hatten ca. 18 % eine Zirrhose (N=25).</p> <p>Ergebnisse der Analysen zur Subgruppe Genotyp (2 oder 3) für den Endpunkt SVR 24 zeigen einen Beleg für eine Interaktion, woraus hervorgeht, dass Patienten mit Genotyp 3 schlechter auf eine Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ansprechen als Patienten mit Genotyp 2 (55,2 % versus 97,1 %). Im Beschluss werden die Ergebnisse zur Teilpopulation mit Patienten mit Genotyp 2 herangezogen.</p> <p>Die Studie FISSION wird als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da sämtliche Auswertun-</p>

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>busten Ergebnissen kann trotz des hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für eine solche Überprüfung der SVR-Ergebnisse werden die fehlenden Werte von Patienten, die keine der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und vom pU nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (SOF + RBV: 3; PEG + RBV: 10), sowie für Patienten, für die der fehlende SVR 24-Wert durch das bei ihnen beobachtete virologische Ansprechen nach 12 Wochen ersetzt worden war (SOF + RBV: 2; PEG + RBV: 0), auf unterschiedliche Weisen ersetzt.“</i></p> <p>Leider geht aus beiden Zitaten nicht hervor, WELCHE Methoden zur Ersetzung der fehlenden Werte verwendet wurden. Für eine entsprechende Klärung wären wir dankbar.</p>	<p>gen auf dem Full Analysis Set (FAS), d.h. den Patienten mit Genotyp 2, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben, basieren. Insgesamt wurden 9% der randomisierten Patienten mit Genotyp 2 nicht berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>Die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von Sofosbuvir plus Ribavirin, aufgrund derer, trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SVR 24, eine hohe Ergebnissicherheit angenommen und somit ein Hinweis abgeleitet wird.</p>

5.9 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	22. Mai 2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir (Sovaldi®)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.05.2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Sofosbuvir (Sovaldi®).</p> <p>Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Sofosbuvir für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon und Ribaverin (Institut Für Qualität Und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen, 2014) belegt ist.</p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG und dem Frühbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu Sofosbuvir (Sovaldi®). Da BI demnächst die Zulassung eines Wirkstoffs zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C-Infektion (chronische HCV-Infektion) erwartet, ist BI mittelbar von der Nutzenbewertung von Sofosbuvir betroffen und somit zur Stellungnahme und Teilnahme an der Anhörung berechtigt. Entsprechende Beratungsgespräche mit dem G-BA haben unter den Vorgangsnummern „Beratungsanforderung 2013_B_090“ und „Beratungsanforderung 2012-B-031“ bereits stattgefunden. Damit befindet sich BI im Prozess der frühen Nutzenbewertung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>1. Relevanz des Endpunktes „Dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (sustained virologic response, SVR):</p> <p>Das IQWiG betrachtet nach wie vor das dauerhafte virologische Ansprechen lediglich als Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatocellulären Karzinomen (Hepatocellular carcinoma, HCC) und nicht als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt (Morbiditäts- bzw. Heilungsendpunkt). Auf dieser Grundlage stellt das IQWiG für eine einzel-</p>	<p>Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ne Indikationsgruppe (therapienaive Patienten mit Genotyp 2) einen Hinweis auf das Vorliegen eines Zusatznutzens fest, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar sei (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014). In den schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir haben neben BI zahlreiche Fachgesellschaften, Patientenvertretungen und medizinische Sachexperten dieser Auffassung auf Grundlage verschiedener Publikationen widersprochen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012d). BI sieht SVR nach wie vor als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt an, der mit Heilung gleichgesetzt werden kann (Sarrazin et al., 2010).</p>	
<p>2. Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen</p> <p>Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Boceprevir und Telaprevir bereits Angaben zu der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 1 gemacht (therapienaiv: 34.000; therapieerfahren: 12.000, insgesamt: 46.000) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). Das IQWiG gibt für die Anzahl der terapienaiven Patienten mit Genotyp 2 eine Spannweite von 6.161 bis 14.170 an. Es geht dabei davon aus (abgeleitet aus den zitierten Quellen des pharmazeutischen Unternehmers [pU]), dass der Genotyp 2 mit 3-7% unter allen HCV-Patienten vertreten ist. Für den Genotyp 1 beträgt diese Spannweite 62-82% (Institut Für Qualität Und Wirtschaftlichkeit Im Gesundheitswesen, 2014), sodass man hochgerechnet mit 125.240 bis 167.660 terapienaiven Genotyp 1 Patienten rechnen kann. Dies weicht allerdings erheblich von der durch den G-BA festgelegten Patientenzahl mit Zusatznutzen ab. Leider ist der Rechenweg des IQWiG nicht vollständig nach-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und zur Herleitung der Patientenzahlen wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zuvollziehen, sodass nur gemutmaßt werden kann, dass der Anteil der nicht-diagnostizierten Patienten im Unterschied zu den vorigen Verfahren nicht separat berücksichtigt wurde.</p> <p>Des Weiteren schätzt das IQWiG die Angabe des pU zum Anteil der therapieerfahrenen Patienten (unabhängig vom Genotyp: 30%) als plausibel ein (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014). Abgeleitet aus den Beschlüssen des G-BA zu Boceprevir und Telaprevir ergibt sich hier jedoch ein Anteil von 74% (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). BI sieht den Anteil der therapieerfahrenen HCV-Patienten, dem pU und IQWiG folgend, ebenfalls bei 30%.</p> <p>Wie vom IQWiG festgestellt ist die genaue Festlegung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gerade im Indikationsgebiet des chronischen HCV mit Unsicherheiten behaftet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014). Durch die Vielzahl an zu berücksichtigenden Faktoren (Genotyp, HIV/HBV-Koinfektionen, Interferon-Unverträglichkeit, Zirrhotikerstatus, Therapieerfahrung) und den Mangel an publizierten Daten, die den deutschen Versorgungskontext berücksichtigen, erscheint es umso wichtiger, dass vorhandene Datenquellen genutzt werden können. So sollten Daten der gesetzlichen Krankenkassen zur Erhebung versorgungsrelevanter Fragestellungen zugänglich gemacht werden.</p>	
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Eine Beteiligung von mehreren Betroffenen beispielsweise mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinien bereits praktiziert wird - wäre bei zukünftigen Verfahren wünschenswert. Dies kann dazu beitragen, das Risiko zu minimieren, dass die Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines Einzelnen beeinflusst wird. Eine frühzeitige Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften und der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen erscheint im Rahmen der Dossierbewertung ebenso sinnvoll.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die die Patientenvertreterin auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben auch auf diese Fragen Stellung zu beziehen, wäre einer Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Boceprevir. Weblink: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf [Aufgerufen am 16.05.2014].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Telaprevir. Weblink: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf [Aufgerufen am 16.05.2014].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012c. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Boceprevir. Weblink: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf [Aufgerufen am 16.05.2014].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012d. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Telaprevir. Weblink: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1949/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_ZD.pdf [Aufgerufen am 16.05.2014].
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014. IQWiG Bericht Nr. 219: Sofosbuvir - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Weblink: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf [Aufgerufen am 16.05.2014].
6. Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., et al. 2010. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021 / 012. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 48, 289-351.

5.10 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	23.05.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir / Sovaldi
Stellungnahme von	Janssen-Cilag, Johnson & Johnson-Platz 1, 41470 Neuss (Ansprechpartner: Dr. Jochen Fleischmann)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. SVR als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Das IQWiG akzeptiert in seinen Nutzenbewertungen von Boceprevir, Telaprevir und Sofosbuvir den Endpunkt „Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC“ (Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, S.34). Die Verknüpfung mit dem Endpunkt Gesamtmortalität wird jedoch im Zusammenhang mit SVR nicht akzeptiert und als zu unsicher angesehen.</p> <p>Dies ist kritisch zu hinterfragen und Janssen Cilag sieht den SVR auch als ausreichend validiert in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität und Lebensqualität an.</p> <p><u>Begründung</u></p> <p>1.1. SVR und Mortalität</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Sofosbuvir wurde aus Sicht des IQWiGs angemerkt, dass in der bewerteten Studie FISSION innerhalb der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle auftraten und deshalb eine Effektschätzung für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht möglich war (S.18). Dennoch soll an dieser Stelle erneut die Notwendigkeit einer Verknüpfung des SVR mit dem Endpunkt der Gesamtmortalität erläutert werden.</p> <p>Die folgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über neue und zentrale Studien, auf die in vorherigen Stellungnahmen zu Boceprevir und Telaprevir (Janssen Cilag, 2011, 2012) bisher nicht eingegangen wurde.</p> <p>Tabelle 1: Betrachtete Studien in Bezug auf den Endpunkt SVR und die Gesamtmortalität</p> <table border="1" data-bbox="150 1201 1657 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 1201 300 1257">Studie</th> <th data-bbox="300 1201 1055 1257">Studienteilnehmer</th> <th colspan="4" data-bbox="1055 1201 1657 1257">Gesamtmortalität</th> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1257 300 1345"></td> <td data-bbox="300 1257 1055 1345"></td> <td data-bbox="1055 1257 1205 1345">Patienten mit SVR</td> <td data-bbox="1205 1257 1355 1345">Patienten ohne SVR</td> <td colspan="2" data-bbox="1355 1257 1657 1345">Verbindung zw. SVR & Gesamtmortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1345 300 1396"></td> <td data-bbox="300 1345 1055 1396"></td> <td data-bbox="1055 1345 1205 1396"></td> <td data-bbox="1205 1345 1355 1396"></td> <td data-bbox="1355 1345 1541 1396">Hazard Ratio</td> <td data-bbox="1541 1345 1657 1396">p-Wert</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 1396 300 1396"></td> <td data-bbox="300 1396 1055 1396"></td> <td data-bbox="1055 1396 1205 1396"></td> <td data-bbox="1205 1396 1355 1396"></td> <td data-bbox="1355 1396 1541 1396"></td> <td data-bbox="1541 1396 1657 1396"></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Studienteilnehmer	Gesamtmortalität						Patienten mit SVR	Patienten ohne SVR	Verbindung zw. SVR & Gesamtmortalität						Hazard Ratio	p-Wert							<p>Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p>
Studie	Studienteilnehmer	Gesamtmortalität																							
		Patienten mit SVR	Patienten ohne SVR	Verbindung zw. SVR & Gesamtmortalität																					
				Hazard Ratio	p-Wert																				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dieperink E, 2014	536 Patienten Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Antivirale Behandlung im Rahmen einer chronischen HCV (1997-2009) • Minneapolis Veterans Affairs Health Care System Follow-up (Median): 7,5 Jahre	9 (8,6%)	81 (25,8%)	0,47 95% CI: 0,26-0,85 ^a	0,012 ^a	
McCombs J, 2014	31.284 behandelte Patienten Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Viruslast (>25 IU/mL) • Dokumentierter Genotyp zu Baseline • Veterans Affairs HCV clinical registry (1999-2010) Follow-up (Median): -	6,8 (95% CI: 6,0-7,7) ^{b, c}	21,8 (95% CI: 21,5-22,2) ^{b, c}	0,55 95% CI: 0,47-0,60	<0,001	
van der Meer AJ, 2012	530 Patienten Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit chronischer HCV Infektion, die zwischen 1990-2003 eine Interferon-Therapie begannen Follow-up (Median): 8,4 Jahre	8,9% (95% CI: 3,3%-14,5%)	26,0% (95% CI: 20,2%-28,4%)	0,26 95% CI: 0,14-0,49	<0,001	

^a in Bezug auf Adjustierte Multivariate Hazard Ratios
^b Event Incidence Rates per 1000 Person-years
^c herangezogener Parameter: "first undetectable viral load test result", der im Unterschied zu SVR12/ SVR24 \geq 6 Monate dokumentiert worden sein musste

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alle drei dargelegten Studien, die neue Langzeit-Erhebungen aus den letzten zwei Jahren publizierten, zeigen einen klaren und statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Parameter SVR und der Gesamtmortalität bei Hepatitis C-Patienten.</p> <p>Die untersuchten Populationen, die insgesamt Veteranen und Nicht-Veteranen, sowie Patienten aus Europa, Kanada und den Vereinigten Staaten von Amerika umfassen, weisen dabei ähnliche Ergebnisse auf. Geringe Unterschiede lassen sich beispielsweise auf voneinander abweichende Versorgungsstrukturen oder verschiedenen lange Follow-up-Zeiträume zurückführen. Es ist darüber hinaus anzunehmen, dass zukünftige Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen noch eindeutigere Ergebnisse für die Gesamtmortalität liefern, da eine HCV-Infektion meist mit einem sehr langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf einhergeht. Trotzdem sind die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit SVR und ohne SVR bereits zum jetzigen Zeitpunkt auf dem Niveau von 1% signifikant.</p> <p>Die drei bisher berücksichtigten Publikationen sind retrospektive Studien. Auf diese Problematik geht das IQWiG in seiner Stellungnahme zu Sofosbuvir im Rahmen der Krankheitsprogression ein:</p> <p><i>„Eine formale Validierung des SVRs als Surrogatendpunkt im Rahmen korrelationsbedingter Studien existiert nicht, sei jedoch auch aus ethischen Gründen und wegen der mehrjährigen Dauer entsprechender Studien nicht möglich. Beobachtungsstudien würden jedoch die Verwendung des SVRs als validierten Surrogatparameter für die Krankheitsprogression unterstützen.“ (S. 86)</i></p> <p>Das angebrachte Argument, Beobachtungsstudien können die Verwendung des SVRs als validen Surrogatparameter unterstützen, sollte auch auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität übertragbar sein. Die angebrachten Studien, die zum Teil auf sehr große Studienpopulationen beruhen, liefern in ausreichendem Maße Evidenz für einen validen Zusammenhang von SVR und Gesamtmortalität. Darüber hinaus ist nochmals auf die prospektive HALT-C Studie (Morgan 2010) hinzuweisen, die auch nach Adjustierung für multiple Risikofaktoren eine Reduktion der Gesamtmortalität und der leberspezifischen Mortalität für Patienten mit einem SVR beschreibt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die bisher vom IQWiG akzeptierte Verknüpfung von SVR und der Verminderung von hepatozellulären Karzinomen nicht ausreicht und um eine Verknüpfung mit dem Endpunkt Gesamtmortalität zu erweitern ist.</p> <p>1.2. SVR und Lebensqualität</p> <p>Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass Hepatitis C deutliche Effekte auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten hat und dementsprechend auch hierfür einen anerkannten Surrogatparameter darstellt. In diesem Zusammenhang stellen verschiedene Studien heraus, dass der SVR, neben einem Einfluss auf Krankheitsverlauf und Überlebensraten, auch einen relevanten klinischen Parameter für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) darstellt. So konnte in einer Lebensqualität-Untersuchung bei Hepatitis C- Patienten mit Genotyp 1 im Rahmen der ADVANCE Studie festgestellt werden, dass der SVR ein statistisch signifikanter und aussagekräftiger Vorhersagewert für die HRQL ist ($p < 0,0001$) (Vera-Llonch M, 2013). Auch in einem systematisches Review von Spiegel et al. über 33 Studien aus dem Jahr 2005 wurde bestätigt, dass der SVR im Zusammenhang mit einer Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten steht (Spiegel 2005).</p> <p>2. Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens mittels SVR</p> <p>Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Telaprevir (2012) anerkannt, dass das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response) patientenrelevant ist und der Zusatznutzen damit grundsätzlich quantifizierbar wäre (S.43).</p> <p>Das IQWiG vertritt in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir erneut die Ansicht, der auf Basis des Endpunkts SVR abgeleiteten Zusatznutzen von Sofosbuvir sei nicht zu quantifizieren, „da der pU keine neuen Daten zur formalen Validierung des SVRs vorgelegt hat“ (IQWiG 2014). Wie das IQWiG in seinem Methodenpapier ausführt, gibt es für die Validierung eines Surrogatendpunktes weder ein Standardverfahren noch eine allgemein beste Schätzmethode</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den RCTs FISSION und POSITRON erhoben. Für die relevante Teilpopulation (jeweils Genotyp 2) liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Aufgrund der deutlich voneinander abweichenden Behandlungszeiten zwischen den beiden Armen der Studie FISSION (Interventionsarm: 12 Wochen, Vergleichsarm: 24 Wochen) und damit verbundenen unterschiedlichen Beobachtungsdauern sowie der offenen Studiendurchführung sind die Daten zur Lebensqualität jedoch selbst bei Vorlage der Daten für die relevante Teilpopulation nur eingeschränkt interpretierbar.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden des Weiteren An-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>noch ein allgemein akzeptiertes Kriterium, dessen Erfüllung den Nachweis der Validität bedeuten würde. Allerdings würde sich die aktuelle methodische Literatur sehr häufig korrelationsbasierten Verfahren zur Surrogatvalidierung bedienen.</p> <p>Die im Jahr 2012 publizierte Studie von van der Meer et al. (2012) errechnet im Rahmen einer multivariaten Regressionsanalyse „Hazard Ratios“, die auf Korrelationen basieren. Unseres Erachtens stellt ein solches Verfahren eine angemessene Form der Surrogatvalidierung dar. Die im IQWiG-Methodenpaper benutzte Formulierung, dass es „kein Standardverfahren zur Surrogatvalidierung gibt“, eröffnet dem IQWiG die Möglichkeit, eine Validierung immer in Frage zu stellen und die jeweils benutzte Methode zu verwerfen.</p>	<p>gaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studien NEUTRINO und FUSION gemacht. Für die jeweils relevanten Teilpopulationen liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde von den Patienten selbst berichtet. Die Validität nicht kontrollierter Studien wird für diesen Endpunkt als sehr eingeschränkt eingestuft.</p> <p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Studienarme</p> <p>Das IQWiG nimmt in seinem Nutzendossier zu Sofosbuvir auf die von Gilead vorgelegten „historischen Vergleiche“ wie folgt Stellung:</p> <p><i>„Auf Seite von Sofosbuvir schließt er dabei Arme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sowie einarmige Studien ein, auf der Seite des Komparators jedoch nur Arme aus RCTs. Als Begründung für diese inhaltlich inadäquate Beschränkung benennt der pU allein, dass er die Trefferzahl reduzieren möchte.“</i></p>	<p>Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zwei randomisierte kontrollierte Studien [FISSION (P7977-1231); POSITRON (GS-US-334-0107)] sowie nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Dies führt dazu, dass der methodische Ansatz aller vorgelegten „historischen Vergleiche“ (nicht adjustierten indirekten Vergleiche) inadäquat ist, da sich die zugrunde liegende Datenbasis für die zu vergleichenden Behandlungen systematisch unterscheidet. Bereits eine orientierende Recherche zeigt, dass durch dieses Vorgehen eine relevante Datenmenge vom pU nicht berücksichtigt wurde. Die nicht adjustierten indirekten Vergleiche sind damit inhaltlich unvollständig und für die Nutzenbewertung nicht geeignet.“ (S.5)</i></p> <p>Janssen-Cilag widerspricht der Ansicht des IQWiGs eines inadäquaten methodischen Ansatzes. Die Bewertung wäre nur relevant, wenn eine gut begründete Hypothese vorliegen würde, dass sich die Ergebnisse von RCT und einarmigen Studien systematisch unterscheiden und in welche Richtung diese Verzerrung geht. Andernfalls erhöht sich durch den gezielten Ausschluss von Studien möglicherweise die Ergebnissicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens), nicht aber das Ausmaß.</p> <p>Dem könnte man ein Beispiel unterlegen: Würden nur Studien von Autoren eingeschlossen werden, deren Nachname mit A-M beginnt, hätte man lediglich eine niedrigere Ergebnissicherheit aufgrund einer niedrigeren Anzahl von Studien, nicht aber eine systematische Verzerrung der Ergebnisse, da es keinen theoretischen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen und dem Anfangsbuchstaben gibt.</p> <p>Selbst die niedrigere Ergebnissicherheit ist ab einer hinreichend hohen Studienanzahl irrelevant, es kommt auf die Repräsentativität der Literatúrauswahl an, dazu ist es keinesfalls notwendig, alle Studien auszuwerten, ähnlich wie es unnötig ist, für eine Wahlprognose alle Wahlbürger zu befragen.</p>	<p>adjustierte indirekte Vergleiche unter Einbeziehung der folgenden mit Sofosbuvir durchgeführten Studien herangezogen: NEUTRINO (GS-US-334-0110), VALENCE (GS-US-334-0133), FUSION (GS-US-334-0108), PHOTON (GS-US-334-0123), ATOMIC (P7977-0724), QUANTUM (P2938-0721), ELECTRON (P7977-0523), LONESTAR-2 (GS-US-334-0151), SPARE (NIAID-sponsored study 11-I-0258, Osinusi 2013), P7977-2025. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine weitere nicht kontrollierte Studie (P7977-1910) vorgelegt.</p> <p>Es erfolgt eine Betrachtung der Studien im Einzelnen. Bei den in die nicht adjustierten indirekten Vergleiche einbezogenen Studien</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handelt es sich um nicht kontrollierte Studien bzw. um die Betrachtung einzelner – der Zulassung entsprechenden – Studienarme. Nicht kontrollierte Studien besitzen im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ein höheres Verzerrungspotential insbesondere aufgrund ganz oder weitgehend unbekannter, das Ergebnis beeinflussender Faktoren. Die nicht kontrollierten Studien werden zur Bewertung des Zusatznutzens trotz der Unsicherheiten herangezogen, da eine Kausalität bezüglich des Erreichens des SVR bei Durchführung einer antiviralen Therapie vor dem Hintergrund der bisher zur Anwendung gekommenen Therapieregime bei der Behandlung der HCV hinreichend medizinisch plausibel und auch belegt ist. Eine spontane Viruselimi-</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nation tritt bei Patienten mit chronischer Hepatitis nur in seltenen Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich der Größenordnung der Differenzen der Effektstärken zwischen Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Studien QUANTUM, SPARE (11-I-0258), LONESTAR-2 und ELECTRON sind laut Fachinformation von Sovaldi exploratorische oder Phase II Studien, deren Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Auch bei den Studien P7977-1910 (N=23) und ATOMIC (N=57) handelt es sich um Phase II Studien. In der ATOMIC Studie sind therapienaive HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6 (ATOMIC) eingeschlossen. Die ATOMIC Studie wurde in Vorbereitung auf</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die NEUTRINO Studie (Phase III Studie) bei therapienaiven HCV Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5, 6. In der entsprechenden Patientengruppe wird die NEUTRINO-Studie als relevant angesehen.
<p>4. Patientenzahlen</p> <p>Um die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Sofosbuvir festzustellen, teilt der Hersteller Gilead in seinem Dossier die Patientengruppen nach den Kriterien Koinfektion, Eignung für eine Therapie mit Interferon (IFN), Genotyp und Therapienaivität ein.</p> <p>Für die Subgruppe der Patienten, die für eine Therapie mit IFN ungeeignet sind, ermittelt Gilead in seinem Dossier zu Sofosbuvir einen Anteil von insgesamt 33,6% innerhalb der Gruppe der Patienten mit chronischer Hepatitis C. Gilead beruft sich dabei vor allem auf Studien von Maasoumy B, 2013 und Delwaide J, 2005. Aus diesen Erhebungen wurden die prozentualen Anteile der Patienten mit medizinischen Ausschlussgründen für eine Interferontherapie auf 26% gemittelt.</p> <p>Dieser errechnete Wert, dem zuzüglich die Subgruppenverteilungen von Patienten mit dekompensierter Zirrhose (1,4%), einem HCC (0,2%) sowie einer IFN-Unverträglichkeit (6%) aufaddiert wurden (insgesamt dann also 33,6% nicht geeignet für eine Interferontherapie), wird von Janssen-Cilag als Überschätzung angesehen und ist kritisch zu hinterfragen. Im Folgenden sollen deshalb mehrere Gründe dargelegt werden, die die Annahme der Überschätzung erläutern.</p> <p>4.1. Überschätzung der Patientenpopulation durch das vollständige Einbeziehen nicht klar abgrenzbarer Sub-</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Patientenzahlen ist den Tragenden G</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gruppen</p> <p>In seiner Ergänzung zum ursprünglichen Auftrag (Anhang A der Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V) führt das IQWiG drei Subgruppen auf, die von Gilead bei der Zusammensetzung der HCV infizierten Patienten mit fehlender Interferon-Eignung, verwendet wurden. Diese umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Patienten mit einer Interferon-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit</i> - <i>Patienten, die zuvor auf eine Interferontherapie nicht angesprochen haben bzw. einen Relaps erfahren haben, es sei denn, dass die vorausgegangene Therapie nicht optimal, z. B. unterdosiert, gegeben wurde</i> - <i>Patienten mit bestimmten Komorbiditäten (z. B. Autoimmunerkrankungen, Hämoglobinopathien, asymptotische koronare Herzerkrankungen / unbehandelter Hypertonus / vaskuläre Erkrankungen, unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen, Epilepsie, Polyneuropathie, frühere schwere Depression, Suizidversuche in der Vorgeschichte, aktuell bestehende psychische Erkrankungen, unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, Neurodermitis, Psoriasis, Sarkoidose, Retinopathien)</i> <p>Ein Einschluss der Patientengruppe mit einer Interferon-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit ist grundsätzlich nachvollziehbar und plausibel, sodass auch das IQWiG von einer fehlenden Eignung für eine Interferontherapie im Bereich dieser Patientengruppe ausgeht.</p> <p>In der Patientengruppe der Non-Responder und Relaps-Patienten kann hingegen nicht verallgemeinernd von einer fehlenden Interferon-Eignung ausgegangen werden. An dieser Stelle soll ebenfalls auf den Anhang A der Nutzenbewertung hingewiesen werden, in dem es heißt, dass Patienten ohne dauerhaftes virologisches Ansprechen durchaus von einer zweiten Behandlung profitieren können. Dies zeigt unter anderem die REALIZE-Studie (De Meyer S, 2012) aus dem Jahr 2012. Janssen-Cilag sieht aus diesem Grund keine Notwendigkeit darin, die genannte Patientenpopulation mit einzuschließen.</p> <p>Auch in der Subgruppe der Patienten mit bestimmten Komorbiditäten ist das IQWiG zurückhaltend mit einer ein-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutigen Zuordnung. Nach Vorgaben der S3-Leitlinie (Sarrazin C, 2010) erfolgt die Entscheidung einer fehlenden Eignung für eine Interferon-Therapie erst nach individueller Nutzen-Risikoabwägung. Wie in der Gruppe der Non-Responder und Relaps-Patienten kann also auch hier nicht davon ausgegangen werden, dass prinzipiell alle Patienten einer Nicht-Eignung einbezogen werden müssen.</p> <p>Da zwei von drei der hier gewählten Subgruppen mit erheblicher Unsicherheit verbunden sind, sollte eine klare Tendenz zur Überschätzung der Patientenzahlen mit fehlender Interferon-Eignung unbedingt in einer Erhebung berücksichtigt werden..</p> <p>Es empfiehlt sich daher eine konservativere Schätzung der Prävalenz in Bezug auf Patienten die für eine Interferon-Therapie ungeeignet sind.</p> <p>4.2. Überschätzung der Patientenpopulation durch den Ausschluss relevanter Studien</p> <p>Die von Gilead herangezogenen Studien sind in Bezug auf ihre Verwendbarkeit kritisch zu betrachten. Die Studie von Massoumy et al. hat beispielweise einen auffallend hohen Wert von 32% für Patienten, bei denen Sicherheitsbedenken gegen eine Triple- Therapie bestanden. Dieser erklärt sich jedoch aus der zugrunde liegenden Patientenpopulation. So wurde für 64% der eingeschlossenen Patienten eine fortgeschrittene Leberfibrose und für 42% eine Zirrhose zur Baseline dokumentiert. Die Studie weicht somit stark von der Verteilung der Komorbiditäten im Versorgungsalltag ab.</p> <p>In der Erhebung von Delwaide et al. ist hingegen darauf hinzuweisen, dass in der Auswertung Daten aus dem Zeitraum zwischen 1996-2003 verwendet wurden. Diese älteren Daten lassen ebenfalls eine Überschätzung vermuten, da die heute existierende Erfahrung mit Interferonen sowie das Nebenwirkungsmanagement zum damaligen Zeitpunkt nicht vorlagen.</p> <p>Deshalb wird in diesem Zusammenhang eine eigene Ermittlung der Zahlen vorgenommen.</p> <p>Zunächst muss darauf hingewiesen werden, dass keine genauen Angaben zur Epidemiologie von Patienten, bei</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, vorliegen. Aus diesem Grund soll hier eine Annäherung an den prozentualen Anteil anhand entsprechender Daten aus Veröffentlichungen verwendet werden. Dazu werden Patienten, die für eine Interferon-Therapie ungeeignet sind, in zwei Subgruppen aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. IFN-ungeeignete Patienten aufgrund von Kontraindikationen b. IFN-ungeeignete Patienten aufgrund von Unverträglichkeiten <p>4.2.1. IFN-ungeeignete Patienten aufgrund von Kontraindikationen</p> <p>Aus Sicht von Janssen-Cilag kann sich eine Kontraindikation für eine Therapie mit Interferon auf mehrere unterschiedliche Ursachen zurückführen lassen (Sarrazin 2010) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Leberfunktionsstörung oder dekompensierte Leberzirrhose: Innerhalb von 20 Jahren entwickeln ca. 2-35% der Patienten mit einer HCV-Infektion eine Zirrhose. Im Rahmen einer großen Meta-Analyse, die alle Arten von Studien aus unterschiedlichen Versorgungskontexten und Populationen berücksichtigte, wurde ein entsprechender repräsentativer Wert von 16% ermittelt (Thein 2008). Jährlich entwickelt sich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompensierte Zirrhose (Fattovich 1997) die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 85% (Siebert 2003). Unter diesen Annahmen kann hieraus eine Prävalenz von Dekompensation bei ca. 1,4% der Patienten mit einer HCV-Infektion angenommen werden. Diese Einschätzung stimmt also mit den getroffenen Annahmen von Gilead überein. - Schwere Zytopenie (Thrombozytopenie, Leukopenie), schwerwiegende/symptomatische kardiopulmonale Erkrankungen, schwere aktive Autoimmunerkrankungen, unbehandelte schwere psychiatrische Erkrankung oder auch schwere akute und chronische neurologische Erkrankungen: Die Größe dieser Population ist schwer zu quantifizieren. Eine aktuelle amerikanische Arbeit von Talal et 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>al. (Talal 2013) wurde dabei im Nutzendossier zu Sofosbuvir außer Acht gelassen. Diese Erhebung, bei der 45.690 Patienten mit HCV-Infektion ausgewertet wurden, kommt zum dem Ergebnis, dass 17% eine Kontraindikation gegenüber Interferon haben. Wenn man Ausschlussgründe wie z. B. eine Schwangerschaft oder bereits angeführte Kontraindikationen (psychiatrische Erkrankungen usw.), die in dieser Publikation erhoben wurden, nicht berücksichtigt, verbleiben bei ca. 10% der Patienten Kontraindikationen für eine Therapie mit Interferon.</p> <p>Entsprechend liegt insgesamt bei ca. 11,4% der Patienten eine Kontraindikation für Interferon vor. Die durch Gilead angenommenen 26% für Patienten mit medizinischen Ausschlussgründen weichen damit deutlich davon ab.</p> <p>4.2.2. IFN-ungeeignete Patienten aufgrund von Unverträglichkeiten</p> <p>Neben einer Kontraindikation für den Einsatz von Interferon liegt bei einem weiteren Teil der Patienten in der Zielpopulation eine Interferon-Unverträglichkeit vor, die sich z. B. durch das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter der Therapie äußern kann.</p> <p>Bei der Evaluation einer großen multizentrischen Studie in Deutschland zeigte sich, dass sich unter der Gesamtzahl von 2487 eingeschlossenen Patienten 652 Patienten befanden, die ein dokumentiertes Unerwünschtes Ereignis (UE) zu verzeichnen hatten (26,2%) (Zehnter 2008). In einer anderen Erhebung mit 3414 Patienten hingegen brachen insgesamt nur 141 (4,1%) die Therapie aufgrund von schlechter Verträglichkeit ab (Witthoef, 2010). Singal et al. (Singal 2011) führten einen systematischen Review mit Meta-Analyse bei mehreren Studien mit Peginterferon alfa und Ribavirin durch. Behandlungsabbrüche aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrafen insgesamt 351 von 3145 Patienten (11,2%).</p> <p>Tabelle 2: Angaben aus der Literatur zu Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
unter Dual-Therapie			
	Gesamtzahl	Gesamtzahl Patienten mit UE	Prozentsatz
Singal 2011	3145	351	11,2%
Zehnter 2008*	2487	652	26,2%*
Witthoeft 2010	3414	141	4,1%
Summe (gepoolte Ergebnisse)	9046	1144	12,7%
<p>* die Ergebnisse aus dieser älteren Studie stellen eine Überschätzung der Population der Patienten, die Interferon nicht vertragen, dar. Seit 2008 sind immer weiter Erfahrungen mit der Interferon-Therapie gewonnen worden und auch das Nebenwirkungsmanagement hat sich deutlich verbessert.</p>			
<p>Das gepoolte Ergebnis von 12,7% für Patienten, die aufgrund einer Unverträglichkeit nicht für eine Interferon-Therapie ungeeignet sind, ist hier unter Berücksichtigung des „Ausreißer“-Wertes aus der älteren Studie von Zehnter 2008 insgesamt ebenfalls als Überschätzung zu werten.</p> <p>Bezieht man also die Literatur von Talal 2013, Singal 2011, Witthoeft 2010 und Zehnter 2008 in die Ermittlung der Interferon-ungeeigneten Patienten mit ein, ergibt sich höchstens ein Anteil von 23,8%. Dieser Wert entspricht einer eher konservativen Schätzung. Er bildet den realen Prävalenzwert somit besser ab als der von Gilead eindeutig überschätzte Prozentsatz von 32%.</p> <p>Im Übrigen sei hier auch auf die Ausführungen zur Epidemiologie im kürzlich eingereichten Dossier der Janssen Cilag GmbH zum Wirkstoff Simeprevir verwiesen.</p>			

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Berg T, M. S. (2012). *Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C Update 2012*. Von http://www.bng-gastro.de/tl_files/pdf/HepCUpdate2012.pdf abgerufen
2. De Meyer S, D. I. (2012). Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. *Hepatology*, S. 56(6):2106-15.
3. Delwaide J, E. S. (2005). Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies. *European journal of gastroenterology & hepatology.*, S. 17(11):1185-9.
4. Dieperink E, P. C. (2014). All-Cause Mortality and Liver-Related Outcomes Following Successful Antiviral Treatment for Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci*, S. 59:872–880.
5. Fattovich G, G. G. (1997). Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, S. 112(2), 463-72.
6. Janssen Cilag. (2011). *Stellungnahme zur Boceprevir-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Beim Gemeinsamen Bundesausschuss am 22.12.2011 eingereicht*. Abgerufen am 22. 05 2014 von https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf
7. Janssen Cilag. (2012). *Stellungnahme zur Telaprevir-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Beim Gemeinsamen Bundesausschuss am 06.02.2012 eingereicht*. Abgerufen am 22. 05 2014 von https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1949/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_ZD.pdf
8. Maasoumy B, P. K.-T. (2013). Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One*, S. 8(2):e55285.
9. McCombs J, M. T.-M. (2014). The Risk of Long-term Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. *JAMA Intern Med* (2014) 174(2):204-212).McCombs J et al. The Risk of Long-term Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. *JAMA Intern Med*, S. 174(2):204-212.
10. Morgan TR, M. G.-Y.-C. (2010). Outcome of Sustained Virological Responders with Histologically Advanced Chronic Hepatitis C. *Hepatology* , S. 52(3):833–844.
11. MSD Sharp & Dohme GmbH. (2013). *Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertipen 50/80/100/120/150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertipen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information.*. Abgerufen am 05. 03. 2014 von <http://www.fachinfo.de>
12. Sarrazin C, B. T. (2010). Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Gastroenterol*, S. 48(2): 289-351.
13. Siebert U, S. G. (2003). Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *Ger Med Sci*, S. 1Doc07.
14. Singal, A. K. (2011). Peginterferon alfa-2a is superior to peginterferon alfa-2b in the treatment of naive patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Dis Sc*, 56(8): 2221-6.
15. Spiegel BM, Y. Z. (2005). Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*, S. 41; 790–800.
16. Talal, A. H. (2013). Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a

US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 37(4), 473-81.

17. Thein, H. Y. (2008). Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, S. 48(2): 418-31.
18. van der Meer AJ, V. B.-R. (2012). Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA*, S. 308(24):2584-93.
19. Vera-Llonch M, M. M. (2013). Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naïve chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. *Aliment Pharmacol Ther*, S. 38: 124–133.
20. Witthoeft, T. H. (2010). Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: the PRACTICE study. *J Viral Hepat*, 17(7): 459-68.
21. Zehnter, E. M. (2008). Efficacy and Tolerability of Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in Genotype 4-Patients with Chronic Hepatitis C (CHC) under Real Life Conditions. *Digestive Disease Week (DDW)*, San Diego, California. (Data on file) May 17-22.

5.11 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23.05.2014
Stellungnahme zu	<< Sofosbuvir/Sovaldi® >>
Stellungnahme von	<< Novartis Pharma GmbH >>

Präambel

Am 02.05.2014 hat der G-BA den IQWiG-Bericht – Nr. 219 (Dossierbewertung A14-05) Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Produkt in der Entwicklung aus der Substanzklasse der Cyclophilin- A- Inhibitoren sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1) Fehlende Einbeziehung der medizinischen Expertise über externe Sachverständige
- 2) Anerkennung des anhaltenden virologischen Ansprechens (Sustained Virological Response - SVR) als patientenrelevanter Endpunkt
- 3) Fehlende formale Validierung der SVR

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Fehlende Einbeziehung der medizinischen Expertise über externe Sachverständige</p> <p>Gemäß der in der IQWiG Nutzenbewertung dargestellten Schilderung „...stand nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-wissenschaftlicher Berater zur Verfügung.“ (1)</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde somit ohne Einbezug eines vom IQWiG unabhängigen, medizinisch-wissenschaftlich tätigen Personenkreises erstellt.</p> <p>Das IQWiG handelt dadurch wider seinem eigenen aktualisierten Methodenpapier (Version 4.1) demzufolge „...regelmäßig externe Sachverständige beteiligt ...“ (2) werden.</p> <p>Dieses Vorgehen birgt die Gefahr, dass indikationsspezifische Punkte, die nur von Experten auf dem Gebiet der Diagnostik und Behandlung des im Fokus stehenden Therapiegebietes identifiziert und adressiert werden können, nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Die daraus resultierende unvollständige Sichtweise auf die Nutzenbewertung des zu untersuchenden Wirkstoffes sollte im Nachgang vom G-BA beim Beschluss des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p> <p>2) Anerkennung des anhaltenden virologischen Ansprechens (Sustained Virological Response - SVR) als patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes SVR widerspricht das IQWiG der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers. Das Institut sieht den SVR24 zwar als ausreichend validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen an, je-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen.</p> <p>Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>doch nicht als patientenrelevanten Endpunkt. (1)</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH unterstützt bezüglich der Einstufung des SVR als patientenrelevanten Endpunkt die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers und sieht eine klare Patientenrelevanz in der dauerhaften Elimination von HCV-RNA im Blut der betroffenen Patienten.</p> <p>Gemäß der deutschen Hepatitis-C-Leitlinie „Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012“ ist das Ziel einer Therapie der chronischen Hepatitis C „...die Elimination des Hepatitis-C-Virus.“</p> <p>„Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden.“ (3)</p> <p>Die SVR ist dadurch ein Schlüsselfaktor hinsichtlich direkter patientenrelevanter therapeutischer Effekte und somit auch eigenständig als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Des Weiteren stellt der G-BA in seinen tragenden Gründen zur Nutzenbewertung sowohl von Boceprevir, als auch von Telaprevir hinsichtlich der Patientenrelevanz des SVR fest:</p> <p>“Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR= Sustained Virologic Response) ist patientenrelevant. “ (4;5)</p>	
<p>3) Fehlende formale Validierung der SVR</p> <p>Hinsichtlich der Frage zur formalen Validierung der SVR hat der phar-</p>	<p>Das dauerhafte virologisches Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mazeutische Unternehmer gemäß dem IQWiG "...keine neuen Daten zur formalen Validierung des SVRs vorgelegt...". (1)</p> <p>Bezüglich der formalen Validierung des SVR sieht die Novartis Pharma GmbH die Operationalisierbarkeit dieser Forderung als fragwürdig an. Bei der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion handelt es sich um eine langsam fortschreitende Erkrankung, deren Verlauf sich über Jahrzehnte fortziehen kann.</p> <p>Von den chronisch infizierten Patienten entwickeln ca. 20-30% innerhalb von 20-30 Jahren eine Leberzirrhose. Ein Anteil von ca. 1-4% dieser Patienten entwickelt pro Jahr ein hepatozelluläres Karzinom. (6)</p> <p>Aufgrund des geschilderten chronischen Krankheitsverlaufes müssten Validierungsstudien mit einer sehr hohen Patientenzahl und einer Laufzeit von bis zu 30 Jahren aufgelegt werden, um den Voraussetzungen des IQWiG zu entsprechen. Die durch die Durchführung einer solchen Studie über Dekaden andauernde Belastung der Patienten durch Studienuntersuchungen sowie die aufzuwendenden wirtschaftlichen Ressourcen würden die Grenzen der ethischen Vertretbarkeit und der Wirtschaftlichkeit überschreiten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) IQWiG. IQWiG-Berichte - Nr. 219, Sofosbuvir –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V . Stand: 2014 April 29; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf (abgerufen am 22. May 2014).
- (2) IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Stand: 2013 November 28; URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf (abgerufen am 22. May 2014).
- (3) Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. Z Gastroenterol 2010 Feb;48(2):289-351.
- (4) G-BA. Tragende Gründe 1 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir . Stand: 2012 March 29; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf (abgerufen am 22. May 2014).
- (5) G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir . Stand: 2012 March 1; URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf (abgerufen am 22. May 2014).
- (6) Lee MH, Lu SN, Yuan Y, Yang HI, Jen CL, You SL, et al. Development and Validation of a Clinical Scoring System for Predicting Risk of HCC in Asymptomatic Individuals Seropositive for Anti-HCV Antibodies. PLoS One 2014;9(5):e94760.

5.12 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.05.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/ Sovaldi®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios / Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 2. Mai 2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung von Sofosbuvir (Sovaldi®) von Gilead Sciences GmbH. Sofosbuvir wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG fußt auf einer offenen RCT, in der therapienaive Erwachsene mit einer chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion mit dem Genotyp 2 oder 3 behandelt wurden (FISSION). Auf Studienebene geht das IQWiG von einem hohen Verzerrungspotenzial wegen einer inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips für alle berücksichtigten Endpunkte [dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse] aus.</p> <p>Für die restlichen Genotypen (1, 4, 5 und 6) legt der Hersteller keinen direkten Vergleich zu den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (i. Kombination aus Peginterferon und Ribavirin für das gesamte Indikationsgebiet, ii. alternativ Dreifachkombination Boceprevir oder Telaprevir mit Peginterferon und Ribavirin für Genotyp 1 therapienaive Patienten ohne Zirrhose sowie therapieerfahrene mit und ohne Zirrhose) vor.</p> <p>Bei der Evidenz aus der FISSION Studie sieht das IQWiG aller-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dings nur einen Zusatznutzen (Hinweis, Ausmaß nicht quantifizierbar) und zwar ausschließlich für therapienaive CHC Patienten mit Genotyp 2 auf Basis des SVR (RR: 1,28; 95 %-KI: [1,11;1,47]; $p < 0,001$), wobei es verschiedene Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Imputationsmethoden zur Simulation des ITT-Prinzips durchführt, die stabile Ergebnisse trotz des angenommenen hohen Verzerrungspotenzials generieren.</p> <p>Für die im Rahmen der FISSION Studie ebenfalls untersuchten CHC Patienten mit Genotyp 3 berücksichtigt das IQWiG nicht die Studie, weil sie nur 12 und nicht gemäß Zulassung 24 Wochen behandelt wurden. Hinsichtlich der Nebenwirkungsendpunkte werden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten (Interventionsarm 12 Wochen, Vergleichsarm 24 Wochen), ohne das nach Auffassung des IQWiG eine adäquate Auswertung vorliegt, lediglich qualitative Aussagen getroffen.</p> <p>Die vom Hersteller vorgelegten – auf einem historischen Vergleich fußenden – indirekten Vergleiche zu den CHC Patienten mit den restlichen Genotypen (außer 2 und 3) werden vom IQWiG nicht akzeptiert. Das IQWiG bezeichnet dieses Vorgehen als nicht adjustierten indirekten Vergleich, moniert aber in seiner Bewertung nicht die fehlende Adjustierung sondern die vorgelagerte Berücksichtigung seitens des Herstellers von ausschließlich aus RCT stammenden Armen für die Seite des Komparators, während für die Interventionsseite (Sofosbovir) neben Armen aus RCTs auch einarmige Studien einfließen.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen – auf Basis des immer</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>noch als Surrogat für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und nicht als eigenständigen Endpunkt (Morbiditäts- bzw. Heilungsendpunkt) gesehenen dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR) – für eine sehr kleine Subpopulation (therapienaive CHC Patienten mit Genotyp 2). Dabei sei hier noch hervorgehoben, dass durch das vom IQWiG durchgeführte „slicing“ je nach Interpretation zwischen 8 und 24 Subpopulationen auf Anhieb herauszulesen sind. Das Gros in unseren Breitengraden macht allerdings der Genotyp 1 CHC aus, für welchen die eingereichte Evidenz aus vorgelagerten formal-methodischen Gründen nicht akzeptiert wurde. Zum wiederholten Male zeigt sich das Dilemma für die Hersteller, mit ihren Zulassungsstudien die frühe Nutzenbewertung bedienen zu können.</p>	
<p>Kapitel 2 Nutzenbewertung (inklusive relevanter Unterkapitel)</p> <p>SVR</p> <p>Anders als bei Telaprevir und Boceprevir wird SVR in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten von hepatozellulären Karzinomen (HCC) durch das IQWiG betrachtet. Trotzdem ändert dies nichts an der Operationalisierung dieses Endpunktes durch das IQWiG mit dem Resultat, dass das Ausmaß zum Zusatznutzen aufgrund der angenommenen Surrogateigenschaft bei einem nicht quantifizierbaren Nutzen gesehen wird. Offen bleibt somit, wenn nun SVR vom IQWiG als ausreichend valides Surrogat für HCC gesehen wird, wieso dies sich nicht auf die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens auswirkt, wenn in früheren</p>	<p>Das dauerhafte virologisches Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei terapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) <p>Für terapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertungen auf Basis dieses Endpunktes seine damals angeblich fehlende formale Validierung bemüht wurde, um den Zusatznutzen nicht quantifizieren zu können. Der vfa stellt hier gewisse Widersprüche und logische Brüche fest, die mit der Änderung der Perzeption des Endpunktes SVR seitens des IQWiG nicht in Einklang zu bringen sind. Ferner wird vorhandene Evidenz für den Zusammenhang von SVR und erhöhter gesundheitsbezogener Lebensqualität (beispielsweise John-Baptiste et al. 2009) sowie reduziertem Leberversagen selbst bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (Veldt et al. 2007) mit zumindest selbigem Evidenzniveau der Studien wie für den Zusammenhang von SVR und HCC nicht in die Betrachtung durch das IQWiG einbezogen wird, so dass sich hier auch die Frage stellen lässt, wieso SVR darüber hinaus nicht als ein ausreichend valider Surrogatendpunkt für gesundheitsbezogene Lebensqualität und für die Vermeidung von Leberversagen als Morbiditätsendpunkt eingesetzt werden sollte.</p> <p>SVR stellt nach Auffassung des vfa über seine Funktion als Surrogatendpunkt für HCC hinaus einen eigenen studienbelegten, patientenrelevanten Endpunkt für die Heilung der chronischen Hepatitis C dar und ermöglicht hierdurch durchaus die Quantifizierung des Zusatznutzens von Sofosbuvir. Nach §5 (7) Nr.1 AM-NutzenV liegt ein erheblicher Zusatznutzen insbesondere bei Heilung der Erkrankung vor.</p> <p>Wie in jeder Infektionskrankheit (bakteriell, viral oder parasitär bedingt) stellt die Eliminierung oder Eradikation des Erregers (hier HCV-Virus verschiedener Genotypen) nach dem pathophy-</p>	<p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferon-freien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>In den relevanten Teilpopulationen traten keine Todesfälle auf bzw. lagen keine Angaben zu Todesfällen vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den RCTs FISSION und POSITRON erhoben. Für die relevante Teilpopulation (jeweils Genotyp 2) liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Aufgrund der deutlich voneinander abweichenden Behandlungszeiten zwischen den beiden Armen der Studie FISSION (Interventionsarm: 12 Wochen,</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>logischen und infektionsbiologischen Krankheitsmodell eine Prämisse für die Heilung der Infektionskrankheit, wie jedem einschlägigen Lehrbuch der Virologie oder Mikrobiologie zu entnehmen ist. Das Vorgehen des IQWiG entzieht sich dieser Logik. Vielmehr beharrt das IQWiG auch hier auf die Eigenschaft von SVR als Surrogatendpunkt. Spezifisch für die HCV (ähnliches gilt wie oben beschrieben für alle Infektionskrankheiten) beschreibt Pawlotzky 2006 in der Fachzeitschrift Hepatology unter dem treffenden Titel Therapy of Hepatitis C: From Empiricism to Eradication den Stellenwert von SVR als patientenrelevanten Endpunkt für die Heilung von HCV. Dort lautet es bezeichnenderweise: "The treatment goal in HCV infection is permanent viral eradication, i.e., cure. This is currently achieved in a substantial proportion of patients by standard therapy with pegylated IFN alfa and ribavirin." und weiter bezugnehmend auf SVR und neue Therapieoptionen "HCV infection is currently the only curable chronic human viral infection and the goal is now to increase the cure rate. New treatments and vaccines might even make it possible to eradicate HCV, at least in rich parts of the world". Die Negierung von SVR als Erfolgsparameter für die Heilung von HCV durch das IQWiG steht in einem gravierenden Widerspruch sowohl zum Verständnis der Pathophysiologie als auch zum Vorgehen in den entsprechenden (klinischen) Fachdisziplinen der Virologie bzw. der Gastroenterologie oder Hepatologie sowie zu den Zulassungsbehörden. Alle Interventionen zur Behandlung von HCV werden anhand dieses Erfolgsparameters bewertet. Selbst die Vergleichstherapie [PegInterferon+Ribavirin (+/- Boceprevir oder Telaprevir für den</p>	<p>Vergleichsarm: 24 Wochen) und damit verbundenen unterschiedlichen Beobachtungsdauern sowie der offenen Studiendurchführung sind die Daten zur Lebensqualität jedoch selbst bei Vorlage der Daten für die relevante Teilpopulation nur eingeschränkt interpretierbar.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden des Weiteren Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studien NEUTRINO und FUSION gemacht. Für die jeweils relevanten Teilpopulationen liegen im Dossier keine separaten Auswertungen vor. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde von den Patienten selbst berichtet. Die Validität nicht kontrollierter Studien wird für diesen Endpunkt als sehr eingeschränkt eingestuft.</p> <p>Genotyp 2 - therapienaiv</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)</i></p> <p>Die Population „therapienaive HCV Patienten mit Genotyp 2“ wurde in einer randomisierten, nicht verblindeten, aktiv kontrollierten Studie (FISSION) untersucht. Der Anteil an therapienaiven Patienten mit Genotyp 2, die nach einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin ein SVR 24 zeigten, ist signifikant höher als nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa plus Ribavirin (97,1 % versus 76,1 % [RR: 1,28 / 95 % - KI: 1,11; 14,7])</p> <p>Aufgrund der Patientenrelevanz des SVR wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in dieser Patientengruppe gesehen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genotyp 1)] ist hinsichtlich ihrer Effektivität und ergo auch ihrer Zweckmäßigkeit bezogen auf SVR in mehreren internationalen Studien überprüft worden (beispielsweise Manns et al. 2001: PegInterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial) und auch in Berichten internationaler HTA-Agenturen (beispielsweise Wright et al. 2006 für das britische NHS R&D HTA Programme) wird SVR als Erfolgsparameter der Therapie für die Heilung von Patienten mit HCV und somit als ein Endpunkt von enormer patientenrelevanter Bedeutung verwendet.</p> <p>Die S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012 (Sarrazin et al. 2010) als deutschsprachige Quelle zur Therapie der HCV sieht in SVR auch einen validen Endpunkt zur Heilung der HCV.</p> <p>In diesem Zusammenhang klingt es auch befremdlich, dass das IQWiG SVR als harten Endpunkt für die Heilung der HCV mit erheblicher Patientenrelevanz genau diese Patientenrelevanz abspricht und ihm ausschließlich einen Surrogatendpunktcharakter für HCC zuweist, wenn die Patientenrelevanz sogar spezifisch in Deutschland sowohl von betroffenen HCV Patienten als auch von Experten in einer vom IQWiG – wenn auch nur als Pilotstudie – in Auftrag gegebenen Conjoint Analyse (siehe zwei veröffentlichte Abstracts von Mühlbacher et al. 2011 und Dintsios et al. 2011 im Anhang) für den Endpunkt SVR, der mit einem enorm hohen Stellenwert beurteilt wurde, als erwiesen erscheint.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der qualitativen Betrachtung traten weniger UEs sowie weniger Abbrüche wegen UEs in der FISSION Studie bei therapienaiven HCV Patienten mit Genotyp 2 auf. In einer gemeinsamen Auswertung der HCV Patienten Genotyp 2 und 3 der FISSION-Studie ist zu erkennen, dass eine qualitative Häufung von Nebenwirkungen wie z.B. grippeähnliche Symptome, Depression, Fieber in der Kontrollgruppe auftritt, die dem Nebenwirkungsprofil von Peginterferon entsprechen.</p> <p>Laut Fachinformation erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 2 (therapienaiv) mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativ prädiktiver Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.</p> <p>Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 2 (therapienaiv) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 24 Wochen vorgegeben; bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen erwogen werden.</p> <p>Durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin wird ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon sieht der G-BA für Sofosbuvir in dieser Patientengruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem therapienaiven HCV Patienten Genotyp 2, bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen kön-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Ansicht des Verbandes ist somit der Zusatznutzen durchaus quantifizierbar, weil SVR einen harten Endpunkt für die Heilung der Patienten mit HCV darstellt und gemäß §5 (7) Nr.1 AM-NutzenV liegt hier ein erheblicher Zusatznutzen vor, da es sich hier insbesondere um eine Heilung der Erkrankung handelt.</p> <p>Genotyp 2</p> <p>Bei der Evidenz aus der FISSION Studie sieht das IQWiG einen Zusatznutzen (Hinweis, Ausmaß nicht quantifizierbar) ausschließlich für therapienaive CHC Patienten mit Genotyp 2 auf Basis des SVR (RR: 1,28; 95 %-KI: [1,11;1,47]; $p < 0,001$), wobei es verschiedene Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Imputationsmethoden zur Simulation des ITT-Prinzips durchführt, die stabile Ergebnisse trotz des angenommenen hohen Verzerrungspotenzials generieren. Der vfa merkt hierzu an, dass er das Vorgehen unter Verwendung verschiedener Imputationsmethoden zur Simulation des ITT-Prinzips im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zwar begrüßt, allerdings keine eindeutige Rationale für eine oder mehrere der vorhandenen alternativen Imputationsmethoden erkennen lässt, die zumindest für diese Fragestellung eine Hierarchie unter diesen Methoden erkennen lassen würde. Somit ist dieses Vorgehen eher erratisch auf die Gefahr hin, dass bei nicht robuster Ergebnisgenerierung dies zulasten des Herstellers ausgelegt würde, ohne dafür stichhaltige eine Rationale über Vor- und Nachteile der entsprechenden Imputationsmethoden im Kontext der untersuchten Fragestellung zu liefern. Jede innovative Industrie aber ist von einer gewissen Planungssicherheit abhän-</p>	<p>nen, eine antivirale Behandlung.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse der FISSION Studie wird aufgrund der signifikanten Verbesserung des SVR sowie der positiven Beeinflussung der Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Da eine RCT vorliegt, werden die Ergebnisse zum SVR als robust bewertet und damit ein Hinweis für einen Zusatznutzen gesehen.</p> <p>Genotyp 2 - therapieerfahren</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)</i></p> <p>In der FUSION Studie erreichen unter den HCV Patienten, Genotyp 2 (therapieerfahren) 32 von 39 Patienten (82,1 %) und in der VALENCE Studie 37 von 41 Patienten ein SVR (90 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 60,0 % (FUSION) bzw. 88 % (VALENCE) sowie bei Patienten ohne Zirrhose bei 89,6 % (FUSION) bzw. bei 91 % (VALENCE).</p> <p>Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und des Vorliegens zweier gleichgerichteter Studien wird trotz einarmiger Studien von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gig, um ihr Risikopotenzial zu reduzieren und benötigt hierfür auch eine Guidance, so wie diese beispielsweise von den Zulassungsbehörden zur Verfügung gestellt werden, um auch einer gewissen systemseitigen Willkürlichkeit nicht ausgesetzt zu werden.</p> <p>Zu den Nebenwirkungen gibt das IQWiG an, dass deren nur eingeschränkt möglich war, weil der Hersteller die Daten zu Nebenwirkungen auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis darstellt und diese Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen keine adäquate Auswertung dar. Liegt kein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der kürzeren Beobachtungsdauer oder ein dramatischer Effekt laut IQWiG vor, werden lediglich qualitative Aussagen auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis getroffen. In beiden Behandlungsarmen trat jeweils 1 SUE auf. Insgesamt ergab sich damit laut IQWiG kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesen Ausführungen kann man gewiss wenn auch nicht kritiklos folgen. Die IQWiG Aussagen aber für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE, wonach ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SOF + RBV gegenüber PEG + RBV vorlag, aber die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und der weitere Aspekt, dass es sich – entgegen der Einschätzung des Herstellers – um Beobachtungen zu einem subjektiven Endpunkt aus einer offenen Studie handelt, womit das Ergebnis insgesamt so unsicher wird, dass sich daraus kein Vorteil von Sofosbuvir ergibt, werden vom</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Laut Fachinformation von Sovaldi erfolgt eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 2 (therapieerfahren) mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 12 Wochen. Bei Vorliegen negativer Faktoren ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen zu erwägen.</p> <p>Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 2 (therapieerfahren) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 48 Wochen vorgegeben.</p> <p>Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin, welches zudem vergleichsweise in einem wesentlich kürzeren Behandlungszyklus angewandt wird, ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem therapieerfahrenen HCV Patienten Genotyp 2, bei denen Interferon-haltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.</p> <p>In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen bei den therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vfa nicht geteilt. Das IQWiG fährt fort, dass die Ereignisse jedoch für die Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dahingehend (qualitativ) interpretiert werden, dass aufgrund der bestehenden Ergebnisse (keine Ereignisse im Interventionsarm im Vergleich zu 8 Ereignissen im Vergleichsarm) auch bei annähernd gleicher Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen ein Effekt zuungunsten von Sofosbuvir unwahrscheinlich wäre. Diese Interpretation entbehrt nach Auffassung des vfa auch bei einer qualitativen Interpretation jeglicher Logik und ist suggestiv, da bei 0 Ereignissen im Interventionsarm versus 8 Ereignissen im Kontrollarm letztendlich eindeutig von einem Vorteil für den Interventionsarm ausgegangen werden sollte und nicht eine Auslegung präsentiert werden sollte, wonach voraussichtlich der Interventionsarm nicht unterlegen sei. Wenn eine innovative Therapie durch ein kürzeres Therapieregime zu unterschiedlichen Expositionsdauern führt, sollte dies nicht dazu führen, diesen komparativen Vorteil der Innovation ins Gegenteil zu verkehren und die Hypothese aufzustellen, dass zumindest bei gegebener Datenlage auch bei einer qualitativen Betrachtung „auch bei annähernd gleicher Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen ein Effekt zuungunsten von Sofosbuvir unwahrscheinlich wäre“. Das IQWiG merkt im Nachgang an, dass es in seiner Gesamtschau der Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation quantitativ keine Aussage zum Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten kann. Nach Auffassung des vfa bei einer Ereignislage von 0 versus 8 Ereignissen durchaus von einem äußerst ausgeprägten Ef-</p>	<p>Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens zwei einarmiger Studien für das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin bei therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 2 und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Interferon-freien Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferon-haltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fekt zugunsten von Sofosbuvir auszugehen, der nicht ausreichend vom Auftragsinstitut gewürdigt wird und diesen komparativen Vorteil der Intervention mit seiner Aussage: „<i>Ausgehend von den Ereignisraten wäre ein größerer Schaden von SOF + RBV bei gleichen Behandlungsdauern vermutlich unwahrscheinlich und eine Herabstufung des Zusatznutzens von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt HCC erscheint daher nicht gerechtfertigt</i>“ definitiv in Abrede stellt.</p> <p>Zu den therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 2 geht das IQWiG davon aus, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei und führt wie zu den Genotypen 1, 4, 5 und 6 aus, dass die vom Hersteller eingereichte Evidenz, nicht ausreicht, um eine entsprechende Bewertung durchzuführen. Hierzu beziehen wir uns im Weiteren auf unsere folgenden Ausführungen zu den Patienten mit Genotyp 1.</p> <p>Genotyp 3</p> <p>Hierzu merkt das IQWiG an, dass die Fachinformation von Sofosbuvir für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vorsieht und somit die durchgeführte Behandlung im Interventionsarm über einen Zeitraum von 12 Wochen für Patienten mit Genotyp 3 nicht zulassungskonform war, was den Hersteller selbst dazu führte, die FISSION-Studie daher nicht für Patienten mit Genotyp 3 zu berücksichtigen. Unabhängig von der Handhabung der FISSION-Studie durch den Hersteller in seinem eingereichten Dossier, stellt sich die Frage nach der Verwertbarkeit der vorhan-</p>	<ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2)▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) <p>Für die aufgeführten Patientengruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denen Studiendaten im Rahmen eines Evidenz-basierten Bewertungsvorgehens nach Auffassung des vfa. Wenn auch in der Fachinformation von Sofosbuvir eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist, so ist die Ableitung einer Aussage aus der FIS-SION-Studie zum SVR durchaus möglich und sogar konservativer, da hier die Behandlungsdauer kürzer war und somit ein höheres Relapserisiko für die erfolgreich behandelten besteht. Mit anderen Worten ist die Berücksichtigung der SVR aus einer Studie mit kürzerer Dauer hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes SVR, der wie aus allen HCV Studien bekannt, von der Behandlungsdauer abhängt, eher zuungunsten des Interventionsarms. Wenn aber anstatt eines konservativ ausgerichteten Vorgehens die eingereichte Evidenz aus formalen Gründen vollends unberücksichtigt bleibt, widerstrebt dieses Vorgehen den Maximen der Evidenz-basierten Medizin, wonach auch diese Evidenz, da vorhanden, in die Bewertung nach entsprechend kritischer Würdigung hinsichtlich ihres Einflusses auf den generierten Effekt, einzubeziehen sei.</p> <p>Genotyp 1 (& 4, 5, 6)</p> <p>Zu diesen Genotypen merkt das IQWiG an, dass <i>„mit Ausnahme von therapienaiven Patienten mit Genotyp 2, für die der pU eine direkt vergleichende Studie vorlegt, lagen für die vorliegende Nutzenbewertung keine angemessenen Analysen vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die restlichen Fragestellungen weitere Untersuchungen, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie untersucht wurde, in sogenannten „historischen Vergleichen“ zusammenfasst. Diese histo-</i></p>	<p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur einarmige Studien für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Bewertung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes bzw. des Interferon-freien Therapieregimes Sofosbuvir plus Ribavirin vorliegen.</p> <p>Genotyp 3 - therapienaiv und therapieerfahren (Sofosbuvir-Ribavirin-Regime)</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR = Sustained Virologic Response)</i></p> <p>In der VALENCE Studie erreichen unter den HCV Patienten, Genotyp 3 (therapienaiv) 98 von 105 Patienten (93 %) und Genotyp 3 (therapieerfahren) 112 von 145 Patienten ein SVR (77 %). Die SVR Raten liegen bei Patienten mit Zirrhose bei 92 % (therapienaiv) bzw. 60 % (therapie-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>rischen Vergleiche stellen nicht adjustierte indirekte Vergleiche dar. Auf Seite von Sofosbuvir schließt er dabei Arme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sowie einarmige Studien ein, auf der Seite des Komparators jedoch nur Arme aus RCTs. Als Begründung für diese inhaltlich inadäquate Beschränkung benennt der pU allein, dass er die Trefferzahl reduzieren möchte. Dies führt dazu, dass der methodische Ansatz aller vorgelegten „historischen Vergleiche“ (nicht adjustierten indirekten Vergleiche) inadäquat ist, da sich die zugrunde liegende Datenbasis für die zu vergleichenden Behandlungen systematisch unterscheidet“ und fährt fort, dass „bereits eine orientierende Recherche zeigt, dass durch dieses Vorgehen eine relevante Datenmenge vom pU nicht berücksichtigt wurde. Die nicht adjustierten indirekten Vergleiche sind damit inhaltlich unvollständig und für die Nutzenbewertung nicht geeignet“. Dieser Argumentation kann der vfa nicht folgen. Grundsätzlich kann aus Sicht des vfa konstatiert werden, dass eine Verwertbarkeit von einarmigen Studien durchaus relevant und sinnvoll sein kann, wie es sich auch am Beispiel der Beschlussfassung des G-BA zum Zusatznutzen des Wirkstoffes Vismodegib gezeigt hat. Somit zeigt sich bereits jetzt, dass in begründeten Fällen auch aus einarmigen Studien sehr wohl relevante Erkenntnisse gewonnen werden können und dies auch in der AM-NutzenV so vorgesehen ist. Aus dem Vorgehen des IQWiG geht eindeutig hervor, dass Instituts-seitig eine Datenqualitätskaskade eingeführt wird, die zur Schlussfolgerung führt, der Hersteller hätte relevante Evidenz gezielt ausgeschlossen. Unabhängig davon, dass die Argumentation des IQWiG zumindest in</i></p>	<p>erfahren) sowie bei Patienten ohne Zirrhose bei 94 % (therapienaiv) bzw. 85 % (therapieerfahren).</p> <p>Aufgrund der erreichten Größenordnung der SVR-Raten und unter Berücksichtigung der Studiengröße wird trotz einer einarmigen Studie von einer Äquivalenz einer Behandlung mit einem Sofosbuvir-Regime im Vergleich zu einer dualen Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) bezüglich dieses Endpunktes ausgegangen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Laut Fachinformation kann eine Behandlung der HCV Patienten Genotyp 3 mit einer Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin über 24 Wochen erfolgen.</p> <p>Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 3 (therapienaiv) mittels dualer Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) wird ein Behandlungszyklus von 24 Wochen vorgegeben; bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen erwogen werden.</p> <p>Für die Behandlung von HCV Patienten Genotyp 3 (therapieerfahren) ist gemäß Fachinformation eine duale Therapie (Ribavirin plus Peginterferon) in einem Behandlungszyklus von 48 Wochen durchzuführen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der sowohl in Studien hinreichend belegten und in den Fachinformationen beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Behandlung mit Peginterferon wird durch das Interferon-freie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin, welches zudem bei therapieerfahrenen Patienten vergleichsweise in einem wesentlich kürzeren Behandlungszyklus angewandt wird, ein Vorteil gegenüber der Interferon-basierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, da eine positive</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kenntnis des Umgangs des Auftragsinstituts mit historischen Kontrollen, den Vergleich mit welchen es systematisch ablehnt (bezeichnend hierfür ist seine Terminologie „nicht adjustierte indirekte Vergleiche“, stellt sich nach Auffassung des vfa primär die Frage, ob durch das Vorgehen des Herstellers Verzerrungen zu erwarten sind, die eine Interpretation der Ergebnisse unmöglich machen würden. Zu den historischen Kontrollen liegt eine Unmenge an Datenmaterial aus bereits durchgeführten Studien vor, was eine Auswahl ohne zu erwartende relevante Verzerrungen, also nach Auffassung des vfa solide und robuste Ergebnisaussagen ermöglicht. Dass der Hersteller für die Prüfindervention (SOF + PEG + RBV) auch einarmige Studien inkludieren würde, ist durchaus in Anbetracht der geringeren Studienanzahl zu diesem Bewertungszeitpunkt gerechtfertigt. Ein Gütekriterium diesbezüglich sollte sich nach Auffassung des vfa an der generierten Evidenz in Abhängigkeit der vorliegenden Studien orientieren und nicht den Hersteller dafür bestrafen, dass er aus pragmatischen Gründen bei sehr hoher Studienlast für die Komparatorintervention nicht einarmige Studien inkludiert, während er zwangsläufig für die Prüfindervention schon auf Grundlage der geringen Studienanzahl jegliche im zur Verfügung stehende Studie berücksichtigen muss.</p>	<p>Beeinflussung des Nebenwirkungsprofils erkennbar ist. Das Interferonfreie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin ermöglicht zudem HCV Patienten Genotyp 3 (therapienaiv, therapieerfahrenen), bei denen Interferonhaltige Therapieregime nicht zur Anwendung kommen können, eine antivirale Behandlung.</p> <p>In der Zusammenschau im Sinne eines indirekten Vergleichs stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen für das Sofosbuvir-Ribavirin-Regime bei terapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 3 gegenüber der Interferonhaltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen fest.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studien für das Interferonfreie Therapieregime Sofosbuvir plus Ribavirin bei terapienaiven und therapieerfahrenen HCV Patienten mit Genotyp 3 und der vergleichenden Betrachtung der Nebenwirkungsprofile des Interferonfreien Sofosbuvir-Regimes einerseits und der Interferonhaltigen zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.</p> <p>Genotyp 3 - terapienaiv und therapieerfahren (Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime)</p> <p>Für HCV Patienten Genotyp 3, die mittels des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime behandelt wurden, lagen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für das Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon-Regime bei HCV Patienten mit Genotyp 3 nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergänzende Darstellung von vorgelegten Daten zu Patienten, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind</p> <p>Hinsichtlich der vom Hersteller für den Vergleich dieser Patienten mit best supportive care (BSC) vorgelegten placebokontrollierten Studie, merkt das IQWiG unter anderem an, dass für einen relevanten Teil der eingeschlossenen Patienten grundsätzlich eine Interferontherapie (noch) möglich gewesen wäre, um die Ergebnisse nicht in seine Betrachtungen gebührend zu würdigen. Nach Auffassung des vfa ist nicht davon auszugehen, dass dieser Teil der Patienten, insofern in der Studie relevant vertreten, die Aussagekraft der Studie gravierend schmälert, da keine Evidenz vorliegt, dass die Pathophysiologie der Patienten, bei denen eine Interferontherapie nicht geeignet, sich von derjenigen der Patienten, die für eine Interferontherapie geeignet sind, in irgend einer Weise unterscheidet. Vielmehr liegt das Diskriminierungsmerkmal in den Nebenwirkungen und hier v. a. in den psychischen (Depression). Nach Auffassung des vfa die Ergebnis dieses RCT durchaus verwertbar. Es gilt auch hier wie in sämtlichen Fragestellungen, eine Antwort anhand der best-verfügbaren Evidenz zu liefern und nicht anhand einer idealtypischen, aber allzu oft nicht implementierbaren, theoretisch best-möglichen Evidenz. Die Evidenzbasierte Medizin, so zumindest auch in ihrer Umsetzung durch ihre Väter, negiert nicht die Verwendung der best-verfügbaren Evidenz. Auch die Empirie des Umgangs anderer HTA-Institutionen, vergleichbarer Einrichtungen sowie nach EbM-</p>	<p>Die Notwendigkeit der Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind“ wird nicht gesehen. Laut Fachinformation von Sovaldi ist eine Interferon-freie Therapie [Sofosbuvir + Ribavirin] für HCV Patienten mit Genotyp 1,4,5,6 nur eingeschränkt und in Einzelfällen zugelassen: „Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alfa ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alfa haben“. Des Weiteren wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass dieses Behandlungsregime nur für Patienten einzusetzen ist, bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist. Dies setzt eine patientenindividuelle Beurteilung der Erkrankungssituation voraus. Eine generalisierbare Abgrenzung der Patientengruppe aufgrund dieser Merkmale, insbesondere der medizinischen Dringlichkeit, ist nicht gegeben. Die Bewertung der Interferon-freien Therapieregime mit dem Wirkstoff Sofosbuvir erfolgt im Beschluss im Rahmen der vergleichenden Bewertung für die festgelegten, nach Genotyp und Therapieerfahrung differenzierten Patientengruppen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Standards arbeitenden Forschergruppen zeigt, dass sogar eine Abstufung der Qualität des Evidenzkörpers immer sorgfältig abgewogen werden muss und nur bei offensichtlichen Verzerrungspotenzialen, jedoch nicht alleine aufgrund von Abweichungen, erwogen werden kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.13 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)

Datum	23. Mai 2014
Stellungnahme zu	Sovaldi® (Sofosbuvir)
Stellungnahme von	<p style="text-align: right;">dagnä</p> <p style="text-align: right;">Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Perleberger Straße 27 10559 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der NS5B-Polymerasehemmer Sofosbuvir (Sovaldi® = SOF) ist für unterschiedliche Gruppen von chronisch Hepatitis C (HCV) - Infizierten zugelassen. SOF soll dabei immer mit Ribavirin (RBV) und mit oder ohne pegyliertem Interferon (PEG) kombiniert werden. Erstmals ergibt sich damit für bestimmte Patientengruppen die Möglichkeit, eine Kombinationstherapie ohne PEG, verantwortlich für zahlreiche Therapie Nebenwirkungen, zu initiieren. Die Deutsche Gesellschaft für Stoffwechselerkrankungen (DGVS) hat bereits Empfehlungen zum Umgang mit SOF im Rahmen einer antiviralen Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C formuliert (1).</p> <p>Noch im Jahr 2014 ist die Zulassung weiterer direkt antiviral wirksamer Substanzen (DAA) wie dem Proteinasehemmer Simeprevir und dem NS5A Hemmer Daclatasvir zu erwarten. Auch diese Substanzen können mit SOF ohne die Hinzugabe von PEG kombiniert werden (2; 3; 4) und versprechen damit eine weitere Verbesserung von Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Hepatitis C Therapie. Die aktuellen Hepatitis C Therapieempfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL) haben die Entwicklung bereits integriert (5).</p> <p>Bewertung dagnä:</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Verfügbarkeit von Sofosbuvir als Teil einer antiviralen Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C einen deutlichen Fortschritt darstellt und die individuellen Therapiemöglichkeiten insbesondere bei speziellen Patientengruppen ergänzt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt hat sich mit der Zulassung von SOF die Therapiezeit verkürzt, die Nebenwirkungsrate und Komplikationen durch Medikamentenwechselwirkungen reduziert und für fast alle Patientengruppen die Heilungschance erhöht. Insbesondere schwierig zu behandelnde Patientengruppen, oft mit Kontraindikation für eine „interferonhaltige“ Kombinationstherapie wie Patienten mit einer Leberzirrhose (6), vor und nach Lebertransplantation (7; 8) oder HIV-Koinfizierte (9; 10), profitieren von dieser Entwicklung.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) <p>Für therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferon-freien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegen-
<p>Das IQWiG sieht in seinem Gutachten für therapie-naive Genotyp 2 infizierte Patienten einen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Begründet wird dies im Wesentlichen mit einem positiven Effekt für SOF + RBV für die Endpunktkategorie „schwerwiegende Folgekomplikationen“. Für alle übrigen Patientengruppen gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt. Das IQWiG begründet die Einschätzung damit, dass für die Nutzenbewertung keine angemessenen Analysen vorgelegen hätten. Beanstandet wird das die Vergleichstherapie in nicht adjustierten, indirekten sogenannten „historischen Vergleichen“ zusammengefasst werde.</p> <p>Bewertung dagnä:</p> <p>Die Dossierbewertung des IQWiG findet in einem engen vorgegebenen Rahmen statt. Die bemängelten Schwächen im Studiendesign sind nachvollziehbar, allerdings bleibt unklar, wie eine vergleichende Studie auszusehen habe, die den Anforderungen des IQWiG genügt. Zweifellos existieren Schwierigkeiten in der Studienkonzeption, die sich aus dem aktuellen und kommenden Therapiefortschritt ergeben. So wird es praktisch unmöglich sein, Patienten in einem Vergleichstherapiearm zu halten, wenn die zu prüfende neue Substanz deutlich besser verträglich ist und die Behandlungszeit signifikant verkürzt werden kann. Das Ver-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zerrungspotential wäre hoch.</p> <p>Aus klinischer Sicht ist SOF bereits fester Bestandteil einer antiviralen Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C. Wo verfügbar, hat SOF, wie in den Therapieempfehlungen von EASL und DGVS formuliert, für Genotyp 1 Infizierte die Proteasehemmer Incivo® (Telaprevir) und Victrelis® (Boceprevir) insbesondere aufgrund der besseren Verträglichkeit und kürzeren Therapiedauer abgelöst. Für Genotyp 2-3 Infizierte hat SOF die Kombinationstherapie mit PEG und RBV ergänzt oder PEG bereits abgelöst. Die Zulassung von SOF muss als den Beginn umwälzender Veränderungen in der Therapie der chronischen Hepatitis C gesehen werden. Zukünftig wird das nebenwirkungsreiche PEG, welches mehr als zehn Jahre fester Bestandteil einer Kombinationstherapie war, absehbar keine oder nur noch eine untergeordnete Rolle als Kombinationspartner spielen. Aus dagnä-Sicht ist SOF wichtiger Bestandteil einer individualisierten antiviralen Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C – aufgrund der fehlenden Wechselwirkungen mit der antiretroviralen HIV-Therapie insbesondere auch für HIV-koinfizierte Patienten.</p>	<p>über Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 3) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin bzw. Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion (therapienaiv, therapieerfahren) mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1-6) <p>Für die aufgeführten Patientengruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung: Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichti-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV insbesondere durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen aufgrund der relevanten Verkürzung der Therapiedauer mit einer Interferon-haltigen Wirkstoffkombination sowie der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapieregime um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird auf einen Anhaltspunkt herabgestuft, da nur einarmige Studien für den Nachweis eines adäquaten Ansprechens bezüglich des SVR sowie der Bewertung des Nebenwirkungsprofils des Sofosbuvir-Ribavirin-Peginterferon Regimes bzw. des Interferon-freien Therapieregimes Sofosbuvir plus Ribavirin vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 4, 5 und 6) ▪ Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) In-

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fektion (Genotyp 3)</p> <p>Für die aufgeführten Patientengruppen ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung: Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um den Zusatznutzen bewerten zu können. Daher ist der Zusatznutzen für die aufgeführten Patientengruppen nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. <http://www.dgvs.de/leitlinien/aktuelle-empfehlungen/aktuelle-empfehlung-der-dgvs-zur-therapie-der-chronischen-hepatitis-c/>
2. Sullkowski M, et al. EASL 2014. Abstract O7. 2.
3. Lawitz E, et al. EASL 2014. Abstract O165.
4. Sullkowski MS, et al. AASLD 2012, oral LB-2.EASL. J Hepatology. 2014;60:392-420
5. EASL. J Hepatology. 2014;60:392-420
6. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, et al. Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks Provides High SVR Rates in HCV-Infected Genotype 2 or 3 Treatment- Experienced Patients with and without Compensated Cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 Study. Hepatology 2013; 58:LB-4.
7. Antiretroviral Charlton M, Gane E, Manss MP et al. Sofosbuvir and Ribavirin for the Treatment of Established Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. Hepatology 2013;58: LB-2.
8. Curry MP, Forns X, Chung R, et al. Pretransplant Sofosbuvir and Ribavirin to Prevent Recurrence of HCV Infection After Liver Transplantation. Hepatology 2013;58:314 A.
9. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari J, et al. All-Oral Therapy With Sofosbuvir Plus Ribavirin For the Treatment of HCV Genotype 1, 2, and 3 Infection in Patients Co-infected With HIV (PHOTON-1). Hepatology 2013, 58:313A.
10. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, Shen G, Symonds B, McHutchison J, et al. Sofosbuvir and peginterferon alfa-2a/ribavirin for treatment-naive genotype 1-4 HCV-infected patients who are coinfecting with HIV. Infectious Disease Week 2014 2014; Abstract 2014.

5.14 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.05.2014
Stellungnahme zu	Sofosbuvir (Sovaldi®)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i> <i>Arnulfstr. 29</i> <i>80636 München</i> Ansprechpartner: Detlef Nouvertné

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner durch den G-BA beauftragten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sofosbuvir gemäß § 35a SGB V sieht das Institut einen Zusatznutzen bei nicht vorbehandelten Patienten mit chronischer HCV Genotyp 2, während bei den weiteren von der Zulassung umfassten HCV Genotypen überwiegend aus methodischen Gründen kein Zusatznutzen erkannt wurde.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Eingeschränkte Sicht auf SVR</p> <p>IQWiG bezeichnet in Bezug auf die Morbidität den zentralen Studienendpunkt Sustained Virological Response (SVR) als „ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten von hepatozellulären Karzinomen (HCC)“. Erläuternd findet sich in der Pressemitteilung des Instituts zur Bewertung der Hinweis „...ist SVR per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit „Heilung“ gleichzusetzen. Und Studien, in denen SVR als Surrogatendpunkt nach den üblichen Kriterien des IQWiG abgesichert wurde, gibt es nicht. Dennoch akzeptiert das Institut hier SVR als Ersatzkennzeichen für das verminderte Auftreten von Leberkrebs.“ (IQWiG, 2014). Die Ansicht des Institutes zum SVR widerspricht der Feststellung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in den tragenden Gründen zur Entscheidung zum Zusatznutzen der Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir, hier wird SVR als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft (G-BA, 2012a; 2012b). Selbst unter der Betrachtung der SVR als Surrogatparameter erscheint die Limitierung auf das HCC als willkürlich, da in der Literatur mehrfach weitere patientenrelevante Effekte der SVR beschrieben werden. So weisen Patienten mit SVR nicht nur ein verringertes Auftreten von hepatozellulären Karzinomen, sondern insgesamt eine geringere Rate Leber-bedingter Komplikationen und Todesfälle auf. Diese Patienten</p>	<p>Das dauerhafte virologisches Ansprechen (SVR) sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen sind patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weisen auch seltener erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte und die Entwicklung eines Diabetes auf (Pearlman und Traub, 2011). Eine fortschreitenden Leberfibrose kann in eine Leberzirrhose übergehen und letztendlich mit Leberversagen enden. In 2013 war die Indikation Leberfibrose und –zirrhose die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation (DSO, 2014). In einer internationalen multizentrischen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie mit 530 Patienten mit chronischer HCV Infektion aus Europa und Kanada mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 8,4 Jahren konnte bei Patienten mit einer durch ein Interferon-basiertes Regime erreichten SVR auch eine signifikant verringerte Gesamt mortalität gezeigt werden (Van der Meer, 2012). Die Lebensqualität behandelter HCV infizierter Patienten zeigt auch Monate nach Behandlungsende signifikante Unterschiede zugunsten der Patienten mit SVR im Vergleich zu Therapieversagern (John-Baptiste, 2009).</p> <p>Das Erreichen einer SVR wird auch von der Europäischen Zulassungsbehörde als primäres Therapieziel bezeichnet, da damit die leberschädigenden Erreger eliminiert werden. Als Konsequenz ist der empfohlene primäre Endpunkt in Zulassungsstudien SVR, dem die Behörde zentrale patientenrelevante Bedeutung unabhängig von Subgruppen, zumisst (European Medicines Agency (EMA), 2011).</p>	
<p>SVR ist dauerhaft und kann mit Heilung gleichgesetzt werden</p> <p>Aktuelle Daten zeigen, dass unabhängig von der angewandten Therapie späte Rückfälle mit <1% bei bis zu 20 Jahren Beobachtungsdauer sehr selten sind (Manns, 2013; Morisco, 2013; Swain, 2010; Lange, 2013), und damit die SVR als Äquivalent zur Heilung bezeichnet werden kann (Pearlman und Traub, 2011). Fujiwara et al. fanden deutliche Hinweise, dass auf zellulärer Ebene Effekte einer spontan ausgeheilten HCV Infektion mit der einer durch antivirale Behandlung erreichten SVR</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir wie folgt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 2) <p>Für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV)</p>

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vergleichbar sind (Fujiwara, 2013). Der positive Umstand, dass neben dem kurativen Behandlungsansatz der chronischen HCV Infektion eines Individuums damit auch aktive Prävention der Übertragung der HCV-Infektion auf andere Menschen betrieben wird, wird als hoch eingeschätzt und als generelle Strategie zur Reduktion der enormen Risiken einer chronischen HCV Infektion empfohlen (Hagan, 2013). Durch die neuen Behandlungsoptionen mit verbesserter SVR Rate und angepassten Behandlungsstrategien kann erstmalig die Elimination der HCV Infektion möglich werden (Wedemeyer, 2014).</p>	<p>Infektion (Genotyp 2) liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, die sich insbesondere durch eine signifikante Verbesserung des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) und der Möglichkeit eines Interferon-freien Regimes und der damit verbundenen relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen ergibt. Für diese Patientengruppe liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.</p>
<p>Indirekte Vergleiche können wichtige Information zum Nutzen neuer Therapien liefern</p> <p>IQWiG begründet die Nicht-Berücksichtigung von indirekten Vergleichen mit methodischen Bedenken. Generell betrachtet sind auch nicht adjustierte indirekte Vergleiche vorhandene Evidenz, insofern erfolgt die kategorische Ablehnung nicht in Übereinstimmung mit den Prinzipien Evidenz-basierter Medizin. Indirekte Vergleiche sind auch Bestandteil des Zulassungsverfahrens gewesen und erlauben eine Gegenüberstellung und Bewertung gegen die Vergleichstherapie (European Medicines Agency (EMA), 2014).</p>	<p>Es wird auf die ausführliche Auseinandersetzung mit den Einzelstudien in den Tragenden Gründen verwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG 2014, Pressemitteilung zur Bewertung von Sofosbuvir, https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/sofosbuvir_fur_bestimmte_patienten_hinweis_auf_zusatznutzen.6099.html (Zugriff am 13.05.2014)
2. G-BA 2012a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Boceprevir, 1. März 2012, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf
3. G-BA 2012b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir, 29. März 2012, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf
4. Pearlman, B. L. & Traub, N. 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 52, 889-900.
5. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) 2014, Jahresbericht 2013, http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2013_Web_05.pdf
6. Van der Meer, A.J. et al 2012. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-2593.
7. John-Baptiste, A.A. et al 2009. Sustained Responders Have Better Quality of Life and Productivity Compared With Treatment Failures Long After Antiviral Therapy for Hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2439–2448.
8. European Medicines Agency 2011. Draft Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf (Zugriff am 19.05.2014)
9. Manns, M.P. et al 2013. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon a-2b or peginterferon a-2b, alone or in combination with ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*, 2013, 20, 524–529.
10. Morisco, F. et al 2013. Sustained virological response: A milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013 May 14; 19(18): 2793-2798.
11. Swain, M.G. et al 2010. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–1601.
12. Lange, C.M. et al 2013. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med*. 2014 Jan 1;6 (1):4-15.
13. Fujiwara, K. et al 2013. Investigation of Residual Hepatitis C Virus in Presumed Recovered Subjects. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):483-91.
14. Hagan, L.M. et al 2013. Treatment as prevention and cure towards global eradication of hepatitis C virus. *Trends Microbiol*. 2013 Dec;21(12):625-33.
15. Wedemeyer, H. et al 2014. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21, (Suppl. 1), 60–89.
16. European Medicines Agency 2013. EPAR Public Assessment report Sovaldi. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf (Zugriff am 15.05.2014)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Sofosbuvir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Juni 2014
von 10.05 Uhr bis 11.26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch
Frau Dr. Forestier
Frau Dr. Prasad

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Kleine
Frau Dr. Fröhlich

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Becker
Frau Dr. Sahakyan

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fleischmann
Herr Dr. Biermer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nouvertné
Frau Dr. Meier

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Grandt
Herr Dr. Rosien

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng):**

Herr Dr. Mauss

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):**

Herr Prof. Dr. Berg
Herr Prof. Dr. Sarrazin

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Frau Lietz
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zu einem mündlichen Anhörungsverfahren im Rahmen eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Sofosbuvir, einem Wirkstoff, der im Bereich der chronischen Hepatitis C eingesetzt wird.

Ausgangspunkt für unsere heutige mündliche Anhörung ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April 2014. Wir haben es bei Sofosbuvir mit der ersten Interferon-freien Therapie der chronischen Hepatitis C zu tun. Wir stellen fest, dass es hier sehr hohe Raten bei Viruselimination gibt, dass es sicherlich Anhaltspunkte gibt, dass die Therapie mit Sofosbuvir wirksamer und verträglicher als bisher bekannte Therapieoptionen ist. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung die Viruslast als nicht validiertes Surrogat bewertet und kommt daher wegen nur einer direkten Vergleichsstudie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur für den Genotyp 2, die Subgruppe der therapienaiven Patienten, zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für alle anderen Genotypen gelangt das IQWiG wegen fehlender direkter Vergleichsstudien zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist demgegenüber die Viruslast direkt patientenrelevant, weil ohne Infektiosität keine psychosozialen und beruflichen Einschränkungen bestehen, und sie sieht in ihrer schriftlichen Stellungnahme hierin ein validiertes Surrogat auch für Leberkarzinom und Leberfolgeerkrankungen wie Zirrhose und leberbezogene Mortalität. Vor diesem Hintergrund kommt die AkdÄ zu einer insgesamt positiveren Bewertung als das IQWiG.

Wir werden uns heute hier aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Fragestellung befassen müssen: Welche Bedeutung hat die Viruslast? Welchen Vorteil hat die Interferon-freie Therapie gegenüber Status-quo-Therapiealternativen und -Therapievarianten? Das sind aus meiner Sicht die beiden zentralen Fragestellungen. Wir können uns natürlich gerne auch über Gott und die Welt unterhalten, aber ich denke, das sind die Punkte, auf die es ankommt.

Wir führen heute, wie üblich, Wortprotokoll. Vor diesem Hintergrund die herzliche Bitte, dass derjenige, der sich meldet, um einen Wortbeitrag abzugeben, jeweils seinen Namen und die Entsendeinstitution oder das Entsendeunternehmen benennt.

Ich begrüße jetzt für das Protokoll die Teilnehmer, die für heute gemeldet sind. Das sind zum einen Herr Kandlbinder, Herr Nowotsch, Frau Dr. Forestier und Frau Dr. Prasad von Gilead, dann Herr Professor Grandt und Herr Dr. Rosien für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Dr. Kleine und Frau Dr. Fröhlich von AbbVie, Herr Dr. Mauss vom Bundesverband niedergelassener Gastroenterologen, Herr Professor Berg und Herr Professor Sarrazin von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Frau Lietz und Herr Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Frau Dr. Becker und Frau Dr. Sahakyan von MSD, Herr Dr. Fleischmann und Herr Dr. Biermer von Janssen, Herr Nouvertné und Frau Dr. Meier von Bristol, Herr Dr. Christensen von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter sowie Herr Dr. Rasch und Frau Orben vom vfa. Alle Aufgerufenen sind da. Dann frage ich: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Mein Vorschlag ist, dass wir mit Blick auf die Dossierbewertung des IQWiG und auf das, was andere Stellungnehmer gesagt haben, einen kurzen einführenden Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers hören. Unser Anliegen ist wirklich, dass Sie auf die zentralen Punkte eingehen und nicht noch einmal das ganze Dossier herunterbeten. Das würde nämlich den Zeitrahmen sprengen und hätte auch einen gewissen Langweilfaktor, weil alle die Dossiers und die Unterlagen gelesen haben. – Herr Nowotsch, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir Stellung nehmen können in diesem Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung, für die das IQWiG-Ergebnis, das vorliegt, ja in gewisser Weise einen Ausgangspunkt darstellt. Wir wollen natürlich auch auf die Punkte eingehen, die Sie, Herr Hecken, angesprochen haben, auf die Bedeutung von SVR, auf die Bedeutung einer Interferon-freien Therapie.

Lassen Sie mich aber vorab wirklich in aller Kürze den Bogen noch etwas weiter spannen, denn Sofosbuvir ist eine Sprunginnovation und hat heute bereits einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der chronischen Hepatitis C bewirkt. Ich denke, gerade in einem solchen Fall muss die Nutzenbewertung wirklich in der Lage sein, den großen therapeutischen Effekt und auch die große Relevanz für die Versorgung entsprechend zu bewerten. Wir stellen aber fest, dass wir im Moment an einem Punkt stehen, wo die methodisch-formale Herangehensweise des IQWiG nicht in der Lage war, dies zu tun – und dies, obwohl Daten vorliegen, die nach hohen wissenschaftlichen Standards eine eindeutige Ableitung des Zusatznutzens auch mit einer großen Ergebnissicherheit ermöglichen. In dem gesamten Studienprogramm sind über 3.000 Patienten abgebildet, und hier wurden konsistent große und auch wirklich deutlich sichtbare Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt. Diese sind „Heilung“, „Nebenwirkungen“ und auch „Verkürzung der Therapiedauer“.

Die Zulassungsbehörden sowohl in den USA als auch in Europa haben dies gewürdigt und haben Sofosbuvir jeweils in einem beschleunigten Zulassungsverfahren zugelassen, um Patienten schnellstmöglich Zugang zu dieser Therapie zu ermöglichen. Ich denke, es ist bemerkenswert, dass von der FDA Sofosbuvir die Klassifizierung – ich zitiere auf Englisch – Breakthrough Therapy Designation erhalten hat. Das ist etwas, was es bisher insgesamt überhaupt nur dreimal gegeben hat, und erfolgt in Fällen, bei denen in schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen gegenüber den verfügbaren Therapien erhebliche Verbesserungen erzielt werden. Das heißt, in diesem Fall hat die FDA hier auch schon für sich eine Zusatznutzenbewertung vorgenommen, da sie es mit den Standardtherapien, die in der Vergangenheit verfügbar waren, verglichen hat. Die europäische EMA hat Sofosbuvir ebenfalls im beschleunigten Verfahren zugelassen und spricht bei der Behandlung mit Sofosbuvir von einem – ich zitiere wieder auf Englisch – Major Public Health Interest.

Ich möchte ganz deutlich sagen, dass es selbstverständlich die alleinige Aufgabe des G-BA ist – und er ist hier unabhängig –, für Deutschland den Zusatznutzen von Sofosbuvir zu ermitteln. Ich mache die folgenden Anmerkungen wirklich nur, weil ich denke, dass es notwendig ist, zu zeigen, dass die IQWiG-Methodologie aufgrund der in diesem Fall vorliegenden Schwächen nicht der alleinige Ausgangspunkt für die Bewertung sein kann. So liegen bereits Ergebnisse von Bewertungsinstituten anderer Länder vor.

Die französische Nutzenbewertung der HAS, die unserer Bewertung in gewisser Weise recht ähnlich ist, hat Sofosbuvir bereits als wichtige Innovation von erheblichem öffentlichen Interesse klassifiziert. Sofosbuvir erhält hier die höchstmöglichen Nutzenstufen, und das für die

gesamte HCV-Population, nämlich ASMR II. Dabei gelten in Frankreich ähnlich hohe formale Standards für die Bewertung wie auch in Deutschland. Die HAS geht sogar noch einen Schritt weiter und deklariert Sofosbuvir-basierte Regime ab sofort und offiziell zu den neuen Therapiestandards. Das tut sie wegen der hohen Heilungsraten und aufgrund eines exzellenten Nebenwirkungsprofils.

Wir haben auch die Ergebnisse des niederländischen Zorginstituut, das seine Nutzenbewertung vor wenigen Tagen abgeschlossen hat. Dieses Institut empfiehlt dem niederländischen Gesundheitsministerium die Erstattung in allen zugelassenen Populationen: Aufgrund der hohen Heilungsraten und aufgrund des positiven Nebenwirkungsprofils sei Sofosbuvir den heutigen Standardtherapien überlegen und könne somit nicht durch diese ersetzt werden.

Zusätzlich – und das ist auch das letzte Beispiel, das ich nenne, damit es nicht zu lang wird – hat gestern das schottische Bewertungsinstitut SMC seine Bewertung zu Sofosbuvir veröffentlicht. Dort funktioniert das System ja etwas anders. Da geht es ja um das Prinzip Cost-Effectiveness, sodass der Nutzen mit den Kosten immer gleich gemeinsam bewertet wird, eine Herangehensweise, die nicht eins zu eins mit unserer zu vergleichen ist, die aber, denke ich, trotzdem überaus bemerkenswerte Ergebnisse bringt. Nach dieser Vorgehensweise ist Sofosbuvir praktisch in allen Populationen kosteneffektiv und wird erstattet.

Dies sind alle Bewertungen, die bisher vorliegen. Weitere Bewertung gibt es nicht.

Das Ziel, mit dem das AMNOG erlassen wurde, ist ja, die wirklichen Innovationen von solchen zu unterscheiden, deren Versorgungsrelevanz geringer ist, oder, wie das BMG formulieren würde, die Spreu vom Weizen zu trennen. Ich habe diese Einleitung jetzt so gewählt, um zu zeigen, dass sowohl die FDA als auch die EMA und auch die anderen europäischen Nutzenbewertungsinstitutionen, die natürlich ebenfalls sehr strengen formalen und auch methodischen Kriterien unterliegen, selbstverständlich in der Lage waren, Sofosbuvir eindeutig als therapeutischen Durchbruch mit großem patientenrelevanten Nutzen zu erkennen und tatsächlich auch zu bewerten.

Das IQWiG aber hat bei demselben Präparat und bei den gleichen vorliegenden Daten die Nutzenbewertung aus rein methodischen Gründen für über 90 Prozent der betroffenen Patienten – das sind die Patienten mit Genotypen 1 sowie 3 bis 6 und die HIV-koinfizierten Patienten – erst gar nicht durchgeführt und damit den Zusatznutzen als nicht belegt für diese Patienten deklariert. Das stellt uns jetzt in der Nutzenbewertung natürlich vor eine schwierige Situation; denn wenn man den formalen Anforderungen des IQWiG an eine theoretisch bestmögliche Evidenz nicht entsprechen kann, so kommt es zu formalen Kritikpunkten, und die Nutzenbewertung wird nicht durchgeführt. Es wird keine realistische Bewertung des Nutzens vorgenommen, selbst dann nicht, wenn die vorgelegten Ergebnisse zweifelsohne vorliegen.

Vor diesem Hintergrund wäre jetzt unser Vorschlag, dass Herr Kandlbinder über die methodischen Aspekte und die Umsetzbarkeit berichtet und aus unserer Sicht beschreibt, warum die vorgelegten Daten von Sofosbuvir konsistent und robust sind und warum auf Basis dieser Daten eine Nutzenableitung und Quantifizierung bei Sofosbuvir mit einer hohen Ergebnissicherheit möglich ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nowotsch. – Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sie hatten ja darum gebeten, sich kurz zu fassen. Ich gehe davon aus, dass das Plenum die Stellungnahme und unser Dossier – zumindest in großen Auszügen – kennt. Ich will mich deshalb wirklich nur auf das Wesentliche beschränken.

Ich glaube, dass wir heute hier eine ganz besondere Aufgabe haben; schließlich hat das IQWiG ja verschiedene Problemkreise in der Nutzenbewertung aufgemacht, die allesamt methodisch erklärt werden können bzw. erklärt werden müssen. Aber auch diese Erklärungen werden am Ende das Problem nicht lösen können, das wir heute haben, und zwar eine Werteentscheidung zu treffen, was denn für die Patienten und die Patientenversorgung wirklich dramatisch ist. Aus unserer Sicht liegen bei Sofosbuvir die Themen wirklich auf der Hand. Wir haben eine erheblich verkürzte Therapiedauer, wir haben noch nie dagewesene Ansprechraten, wir haben praktisch keine zusätzlichen Nebenwirkungen, und man kann auch noch Interferon-frei behandeln. All das stellt die methodischen Anforderungen vor eine Herausforderung, und heute wird vermutlich eher medizinisch und aus Patientensicht bewertet werden müssen, was der wirkliche Nutzen des Produktes ist.

Die Themenkreise seien ganz kurz benannt. Es geht einmal um die Kritik der indirekten Vergleiche. Wir sind uns sicher, dass diese indirekten Vergleiche auf einem hohen wissenschaftlichen Niveau erstellt worden sind. Wir haben die Kritikpunkte des IQWiG aufgenommen und haben auch nach der Neubearbeitung der indirekten Vergleiche festgestellt, dass sich die Werte, die wir ermittelt hatten, nicht verändern, das heißt, die Ergebnisse dieser indirekten Vergleiche können als robust angenommen werden. Problematisch bei indirekten Vergleichen bleibt ja immer, dass gewisse Unsicherheiten oder gewisse Problemfelder bestehen; deshalb sind es ja auch nur indirekte Vergleiche. Wir haben gesehen, dass über alle Nutzenbewertungen hinweg beim IQWiG indirekte Vergleiche noch nie, außer in einem einzigen Fall, zu einer Anerkennung geführt haben, was ja schon aufzeigt, dass es hier gewisse methodische Problemstellungen gibt. Wir glauben aber auch, dass indirekte Vergleiche sehr gut nutzbar sind, wenn insgesamt dramatische Effekte vorliegen; denn alleine durch die dramatischen Effekte, die Sofosbuvir aufzeigt, erreicht man eine große Ergebnissicherheit, sodass auch gewisse Toleranzgrenzen bei den Werten angenommen werden können, ohne dass sich die Endergebnisse erheblich verändern. Deshalb ist unser Vorschlag, diese indirekten Vergleiche, wie wir sie vorgelegt haben, zu akzeptieren und auf dieser Basis eine Nutzenableitung und auch eine Quantifizierung vorzunehmen, weil die Effekte einfach sehr erheblich sind. Das ist der erste Themenkreis.

Der zweite Themenkreis betrifft die dramatischen Effekte. Was ist das genau? – Das IQWiG gibt hierzu in seinem Methodenpapier quasi eine Anleitung. Man bezieht sich auf eine australische Forschergruppe, die sich rein mathematisch-statistisch dem Thema genähert hat und berechnet hat, dass ab einer Effektstärke mit einem Faktor über 10 von einem dramatischen Effekt ausgegangen werden kann. Es wird aber auch erwähnt, dass es andere Arbeitsgruppen gibt, die solche Effekte bereits bei Faktor 5 bis 10 annehmen. Hier kann man quasi eine statistische Expertendiskussion beginnen: Ist jetzt 10 dramatisch, ist jetzt 5 dramatisch? Wir wissen es auch nicht. Wir haben uns jedenfalls erst einmal nach diesen Vorgaben gerichtet und haben dann in der Nutzenbewertung des IQWiG gesehen, dass die Effekte berechnet wurden. Sie liegen bei Sofosbuvir im schlechtesten Fall bei einer 3-fachen Verbesserung versus des Komparators bis zu einer 24-fachen Verbesserung, je nach Genotyp oder Population. Wer bewertet jetzt, was 3-fach besser bedeutet? Ist 3-fach besser jetzt dramatisch oder auch nicht? Wir glauben, dass es dramatisch ist. Es ist im Sinne eines viro-

logischen Ansprechens und damit der Heilung der Krankheit eine Verbesserung von 70 Prozent auf 90 Prozent, die aber nur im Sinne des SVRs gemessen ist. Methodisch noch gar nicht berücksichtigt wurden hier Nebenwirkungen, die Verkürzung der Therapiedauer und die Möglichkeit der Interferon-freien Therapie. Würde man diese vier Aspekte zusammenfassen, müsste man unserer Ansicht nach automatisch auf einen dramatischen Effekt kommen. Deshalb auch hier unsere Ableitung: Das Produkt verfügt über dramatische Effekte, und zwar praktisch durch alle Populationen hindurch, wenn man diese vier Elemente gemeinsam betrachtet. Das sollte deshalb unbedingt dazu führen, dass die indirekten Vergleiche mit den Werten, wie wir sie eingebracht haben, auch genutzt werden, um eine Quantifizierung herbeizuführen.

Thema Nebenwirkungen: Das IQWiG hatte die Nebenwirkungen zwar betrachtet; es hat auch eine Tabelle erstellt, in welcher die Nebenwirkungen von Sofosbuvir der Standardtherapie gegenübergestellt wurden. Diese Tabelle ist eindrücklich. Es gibt keinen einzigen Endpunkt, an dem Sofosbuvir nicht weit überlegen wäre. Trotzdem war das IQWiG aufgrund der methodischen Anforderungen, die es an seine Bewertung stellt, nicht in der Lage, die Nebenwirkungen wirklich zu bewerten. Hintergrund war, dass wir für dieses Produkt nur eine einzige randomisierte klinische Vergleichsstudie vorlegen können, und zwar hinsichtlich des Genotyps 2 bei therapienaiven Patienten. Aus dieser Studie resultiert auch die Überlegung zu den Nebenwirkungen. Hier kann man ganz eindeutig sehen: Das IQWiG war eben nicht in der Lage, aufgrund der verkürzten Therapiedauer von 12 vs. 24 Wochen, also halbjährige Standardtherapie vs. drei Monate mit Sofosbuvir ohne Interferon, eine Bewertung der Nebenwirkungen vorzunehmen, weil die Therapie eben bereits nach 12 Wochen zu Ende war. Die Patienten wurden noch 4 Wochen nachkontrolliert, so wie man das standardmäßig tut. Aber dann hört halt die Kontrolle dieser Patienten auf. Vor diesem Hintergrund kann es doch nicht sein, dass diese erhebliche Verbesserung zu einem Nachteil bei der Nutzenbewertung führt. Deshalb sagen wir hier an dieser Stelle auch, die Nebenwirkungen sind eindeutig bewertbar, und solche methodischen Themen – 12 vs. 24 Wochen Therapiedauer – können doch nicht zulasten des Produktes gehen. Das ist aus unserer Sicht eindeutig patientenrelevant.

Das vierte Thema, das ich hier gerne noch aufmachen würde – Sie hatten es leider nicht erwähnt, Herr Hecken, aber vielleicht ist es auch schon intern gelöst –, betrifft die Patienten, die bislang keine Therapieoption hatten. Diese Patientenpopulation ist relevant. Wir sprechen von ca. 30 Prozent Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht mit Interferon behandelt werden können. Es mag sich um Intoleranzen gegenüber dem Wirkstoff handeln, es mag aber insbesondere – und das ist die größere Gruppe – um Komorbiditäten gehen, also weitere Erkrankungen, die vorliegen und die Anwendung von Interferon nicht ermöglichen. Diese Patienten können, weil jetzt Sofosbuvir zur Verfügung steht, erstmals überhaupt behandelt werden. Bei diesen Menschen ist doch nun per se eindeutig ein erheblicher Nutzen anzunehmen; denn sie messen ja quasi gegen Null. Derzeit ist ja kein Patient behandelbar. Es gibt keinen Patienten, der SVR in einem Best-Supportive-Care-Arm entwickeln kann; vielmehr wird er nie SVR erreichen. Und wir haben konsistent aufgezeigt, dass die Ansprechraten bei diesen Patienten zwischen 67 und 98 Prozent liegen, das heißt eine unglaubliche Verbesserung für diese Patienten. Insofern ist die Betrachtung des IQWiG, hier nach einem konkreten Vergleich versus Best Supportive Care zu fragen und dann auch noch die Nebenwirkungen optimal darzustellen, eigentlich gar nicht nachvollziehbar; denn selbst wenn in einem Best-Supportive-Care-Arm verbesserte Nebenwirkungen vorlägen, hätte das

doch keine Konsequenz auf die Entscheidung für eine Therapie bzw. darauf, ob ich jetzt geheilt werden möchte oder nicht. Insofern wäre unser Anliegen, hier wirklich auch ganz deutlich für diese Patienten unbedingt eine Nutzenableitung zu machen, weil sie im Moment eigentlich von allen am meisten profitieren. – Das wäre aus unserer Sicht erst einmal die Darstellung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder. Gibt es Fragen zu diesen beiden einleitenden Vorträgen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Sie, Herr Kandlbinder, sprachen ja gerade an, dass aus Ihrer Sicht die 30 Prozent der Patienten für eine Therapie infrage kommen, die vorher nicht infrage kamen, weil sie kein Interferon nehmen konnten. Jetzt meine Frage an die Kliniker, beispielsweise an Herrn Professor Grandt: Können Sie das bestätigen? Ist dieser Prozentsatz von 30 Prozent realistisch?

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Es gibt tatsächlich einen relevanten Anteil von Patienten, die bisher aus unterschiedlichen Gründen nicht für eine Interferon-Therapie infrage kommen. Es gibt dazu zum Beispiel eine Untersuchung von Maasoumy, der von 208 Patienten mit Hepatitis C letztlich noch 103 hatte, die er dann mit der Triple-Therapie behandeln konnte. Das heißt, es gibt viele Patienten, für die Interferon keine therapeutische Option ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das wären nach dieser Untersuchung dann sogar mehr als 30 Prozent.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ja, das ist natürlich eine kleine Studie und einfach nur ein Anhaltspunkt. Die klinische Erfahrung zeigt aber auch, dass eine Interferon-Therapie für viele Patienten, weil sie sie mit erheblichen Nebenwirkungen belastet und zum Teil auch zur Arbeitsunfähigkeit während der Therapie führt, keine attraktive Option ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Berg.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Ich möchte die Daten auch aus der Versorgungsforschung bestätigen. Ich hatte in meiner Stellungnahme die große Datenmenge zur Versorgungslage von Hepatitis-C-Patienten erwähnt. Bei mehr als 13.000 Patienten, die in der gastroenterologischen und zum Teil auch allgemeinärztlichen Praxis versorgt werden, lag die Rate der Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Dinge nicht behandelt wurden, bei 55 Prozent. Also haben nur 45 Prozent die Behandlung erhalten.

Es ist sicherlich darauf einzugehen, dass das natürlich je nach Dringlichkeit und Motivationslage sehr schwanken kann. Es ist aber keine Frage, dass die Patienten ausgesprochene Angst vor der Interferon-Therapie haben und dies wirklich ein häufiger Grund für Barrieren ist. Auch vor dem Hintergrund des neuen Patientengesetzes sind wir jetzt verpflichtet, die Patienten über Alternativen aufzuklären. Wir wissen natürlich im Vorfeld nicht, ob ein Patient nicht auch einmal signifikante Nebenwirkungen bekommt. Vor dem Hintergrund von Therapiealternativen spielt das natürlich eine ausgesprochen große Rolle.

Ich halte die Datenlage, auch wenn es dabei sicherlich eine gewisse Dunkelziffer gibt, dass wahrscheinlich im Durchschnitt 50 Prozent aufgrund der Barriere Interferon erst gar nicht in die Versorgung kommen – darüber kursieren im Internet die schlimmsten Berichte, die natür-

lich zum Teil auch nicht ganz stimmen –, also für relevant. Ich würde den Wert auch eher höher als 30 Prozent einschätzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Berg. – Frau Zentner, bitte.

Frau Dr. Zentner: Ich habe direkt dazu eine Frage. Sie haben es schon ein bisschen angedeutet: Es gibt sicherlich Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, die sich in dieser Situation gegen Interferon entscheiden. Das ist ja letztendlich eine Entscheidung gegen eine Therapie. Versuchen Sie doch einmal, das noch ein bisschen differenzierter darzustellen: Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die das letztendlich in dem Bewusstsein tun, sich damit auch generell gegen eine Hepatitis-C-Therapie als solche zu entscheiden? Wie viele davon können diese Therapie wirklich aus medizinischen Gründen nicht erhalten? Das ist an dieser Stelle ja ein kritischer Punkt.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Es gibt einerseits, würde ich sagen, so gut wie keinen Hepatitis-C-Patienten, der nicht zugleich enorme Angst vor seiner Erkrankung hat, die ihn ja sozusagen täglich belastet. Das geht so weit, dass alles, was im Leben schief läuft, durch die Hepatitis C bedingt sein kann, aber auch durch die signifikanten Erkrankungen, die immer wie ein Damoklesschwert über dem Patienten hängen. Auf der anderen Seite gibt es wirklich erhebliche Ängste vor einer Interferon-Therapie. Vor dem Hintergrund, dass Hepatitis C ja lange Zeit noch nicht im Stadium der Zirrhose ist und bis dahin häufig Jahrzehnte vergehen, sitzen die Patienten sozusagen in Wartestellung und sagen: „Nun gut, noch geht es ja; noch bin ich nicht so schwer krank, dass ich jetzt unbedingt die Therapie machen müsste.“ Das heißt, sie warten ab. Mit der Verfügbarkeit Interferon-freier Therapien und diesem Bewusstsein kommen all diese Patienten mit dem Wunsch zur Behandlung. Die Sorge vor den Folgen der Hepatitis C und auch die Konsequenzen im persönlichen Alltag – Angst vor Ansteckung, Partner usw. – spielen also eine enorme Rolle. Patienten werden in ihrem Umfeld stigmatisiert, wenn das bekannt wird. Da möchten die Patienten ihre Hepatitis C natürlich unbedingt loswerden. Aber es gibt die Angst davor, dass in dem Stadium, in dem die Erkrankung noch nicht schwer ist, die Interferon-basierte Therapie unter Umständen schlimmer ist. Dieser Faktor sorgt dafür, dass sich die Patienten zurückhalten. Das ist die eine Gruppe, sicherlich eine große Gruppe.

Das andere ist, dass es ganz klar Kontraindikationen für die Interferon-Therapie gibt. Das Tückische ist hierbei, dass die Kontraindikationen zunehmen, je fortgeschrittener die Erkrankung ist. Manche Patienten verspielen also dann auch den Zeitraum, in dem eine Interferon-Therapie überhaupt noch machbar wäre. Dabei geht es dann um Blutbildveränderungen oder die Zirrhose, im Rahmen derer tatsächlich signifikante Nebenwirkungen eintreten können, sodass man sagt: Hier kommt eine Therapie nicht mehr infrage. Begleiterkrankungen spielen eine Rolle, depressive Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dergleichen. Ich würde sagen, in der Menge macht das wahrscheinlich ca. 10 bis 15 Prozent der Patienten aus, die aufgrund harter Kontraindikationen nicht dazu in der Lage sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Berg. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ist die Zulassung bezüglich der Genotypen 1 und 4 bis 6 mittlerweile um die Interferon-freie Therapie erweitert worden? Da gab es ja einmal eine Änderung bzw. zumindest sollte die Fachinformation dahin gehend geändert werden. Wenn ja, gibt es denn auch

Daten für diese Gruppe mit Interferon-freier Therapie, die ja 24 Wochen anstelle von 12 Wochen behandelt werden soll?

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Sicherlich haben wir die größte Studie für Genotyp-1-Patienten durchgeführt. Wir haben wenige Daten für Genotyp 4 bis 6; das ist völlig richtig. Aber es gibt diese Daten, und gerade für den Genotyp 4 haben wir jetzt ausreichend Daten generiert, die sicherlich begründen würden, dass ein Genotyp-4-Patient auch heute schon behandelt werden kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage.

Frau Bickel: Dann habe ich mich jetzt wahrscheinlich missverständlich ausgedrückt. Mir ging es um die Interferon-freie Therapie. Dazu haben Sie jetzt auch Daten generiert. Das IQWiG hatte diese Daten nicht bewertet. Das IQWiG hat die Interferon-freie Therapie nur für die Subtypen 2 und 3 bewertet. In Deutschland ist ja der Genotyp 1 interessant; der Genotyp 4 bis 6 kommt gar nicht so häufig vor. Mir geht es eigentlich eher um den Genotyp 1. Gibt es zu diesem Daten für die Interferon-freie Therapie? Wenn ja, haben Sie diese jetzt vorgelegt? Ich habe sie nämlich zumindest in der Nutzenbewertung nicht gefunden.

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Die Daten für Genotyp 1 Interferon-frei gibt es. Die haben wir in dem SPARE-Trial vorgelegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Ihre Frage ist nicht beantwortet, oder?

Frau Bickel: Nein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Versuchen Sie es noch einmal, ganz langsam. – Mein Kopf ist ein bisschen zu, weil ich erkältet bin. Das hat aber nichts mit einer Interferon-Therapie zu tun – dabei gibt es ja auch Begleitscheinungen wie bei einer Grippe –, sondern schlicht und ergreifend mit der Klimaanlage im Flugzeug. Also noch einmal.

Frau Bickel: Mir geht es darum: Gibt es für die Interferon-freie Therapie, also Sofosbuvir mit Ribavirin, Daten für den Genotyp 1? Die Nutzenbewertung des IQWiG beschäftigt sich nur mit den Subtypen 2 und 3, was diese Fragestellung angeht. Gibt es diese Daten?

Die zweite Frage: Ist die Zulassung mittlerweile daraufhin erweitert worden? Wenn ja, haben Sie diese Daten eingereicht?

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Die Zulassung war schon immer in der Fachinformation enthalten. Wir hatten in der Fußnote b immer schon die Option für die Interferon-ungeeigneten Patienten – möglicherweise auch für Patienten, von denen man weiß, dass es bei ihnen negative prädiktive Faktoren aus einer bisherigen Interferon-Therapie gibt – vorgesehen, die Therapie für 24 Wochen Interferon-frei zu machen. Die Daten, die wir generiert haben, haben wir sowohl aus dem SPARE-Trial als auch aus der QUANTUM-Studie erhoben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Ich zitiere einmal aus der Fachinformation unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ bzw. fasse das zusammen:

Das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer wurden nicht bestimmt.

Das sei nicht in Phase-III-Studien untersucht worden und nur für Patienten, für die es keine anderen Möglichkeiten gibt. – Würden Sie das nach wie vor bestätigen? Wissen Sie nichts bzw. nichts Ausreichendes über die optimale Behandlungsdauer und über das Regime?

Frau Dr. Prasad (Gilead Sciences): Die optimale Therapiedauer für die Patienten, die eine Interferon-freie Behandlung brauchen, steht in der Fachinformation. Sie beträgt bis zu 24 Wochen. Ein einziger Punkt betrifft die therapieerfahrenen Patienten: Dazu liegen keine Daten vor.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Nahnauer: Dort schreiben Sie zwar etwas von 24 Wochen. Gleichwohl schreiben Sie auf Seite 2, dass das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer nicht bestimmt sind. Also ist das für mich etwas Offenes. Das heißt, es sind weder 12 noch 24 Wochen, sondern es könnten auch 48 Wochen oder irgendetwas dazwischen sein. Ich bin auf Seite 2 in der mittleren Spalte, bei der Therapie einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Interferon.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Wenn ich das noch einmal kommentieren dürfte, weil das, wie ich glaube, ein sehr wichtiger Punkt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Aus Sicht der DGVS und auch der DGIM möchte ich es so darstellen: Die Ausrichtungs- und Zulassungsstudien von Sofosbuvir für Genotyp 1 sind zunächst Interferon-basiert. Als diese Triple-Therapie durchgeführt wurde, haben wir robuste Daten für diese zwölf Wochen der Behandlung mit Interferon erhoben. Für die Genotypen 2 und 3 ist ein primär Interferon-freier Ansatz gewählt worden. Es gab also zwei unterschiedliche Strategien. Und vor dem Hintergrund, dass man robuste Interferon-freie Therapien entwickeln wird, hat man jetzt vielleicht nicht zu sehr auf die Sofosbuvir-Ribavirin-Regime abgestellt, von dem man weiß, dass es nicht die optimale Wirksamkeit hat. Wir sind einfach in einer Zeit, in der wir aufgrund der neuen Fortschritte Heilungsraten von 90 Prozent erwarten und das unseren Patienten wirklich anbieten wollen. Man muss also klar sagen: Im Moment sind wir bei den Genotypen 1, 4, 5 und 6 als Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen aus den genannten Gründen sehr zurückhaltend, wenn es darum geht, die Therapie zu empfehlen. Bisher liegen wenige Daten vor. Die Heilungsraten liegen sicherlich nicht bei 90 Prozent, selbst bei 24-wöchiger Therapiedauer.

Wir selbst waren ein bisschen überrascht, wie die Zulassungsbehörden entschieden haben, aber das ist gut nachvollziehbar: Es gibt eben Patienten, die definitiv kein Interferon erhalten können, die eine fortgeschrittene Erkrankung haben und die jetzt auch nicht darauf warten können, was in Zukunft kommt. Obwohl die Daten nicht absolut robust sind, zeigen sie eine Wirksamkeit mit einer Heilungswahrscheinlichkeit, die bei mindestens 50 Prozent, wahrscheinlich eher 70 Prozent liegt. Die Zulassungsbehörden haben darum gesagt: In schwierigen Situationen ist das einsetzbar. – Für uns ist das enorm wichtig, zum Beispiel in der Situation vor Lebertransplantationen, in der man die Patienten stabilisieren kann, die Reinfektion verhindern kann und in der dann schwere, akute Situationen, wie sie zum Beispiel auch nach

Transplantationen auftreten können, grundsätzlich behandelbar sind und wir im Label sind. Aber das ist ganz klar im Moment nicht unsere Standardempfehlung für den Genotyp 1.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, Herr Kaiser.

Herr Ermisch: Herr Berg hat die Frage quasi schon beantwortet, wenn ich ihn richtig verstanden habe, indem er sagte, dass Sofosbuvir ohne Interferon aus seiner Sicht nicht die Standardtherapie für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 darstellt, sondern das eben Einzelfälle betrifft, bei denen man nicht warten kann. So kann ich meine Frage zurückziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte kurz darstellen, was Gegenstand der Bewertung des IQWiG zu dieser Fragestellung war. Sie haben ja der Nutzenbewertung entnommen, dass es eine zusätzliche Beauftragung vonseiten des G-BA gab, diese Daten zu bewerten, weil hierfür im Vorfeld keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden ist. Der Vergleich mit Best Supportive Care ist nicht unsere Idee gewesen, sondern den haben Sie im Dossier gemacht. Sie haben Best Supportive Care definiert, und wir haben nichts anderes gemacht, als zu beurteilen, wie Sie die Fragestellung, die Sie selbst aufgebracht haben, untersucht haben.

Ich denke, an dieser Stelle sind zwei Dinge relevant. Das eine ist: Wenn Sie das in Ihrer Fragestellung mit Best Supportive Care vergleichen wollen, dann sollten Sie das auch tun. Das heißt, Sie müssten adressieren, was Best Supportive Care bedeutet, und das mit entsprechenden Daten vergleichen. Selbst wenn Sie sagen, es gebe eine hohe Heilungswahrscheinlichkeit – nur unter der Sofosbuvir-Therapie, aber nicht unter Best Supportive Care –, gibt es, denke ich, nichtdestotrotz die Notwendigkeit, darüber zu informieren, wie es sich möglicherweise mit Nebenwirkungen in diesem Bereich verhält. Ich glaube also, es ist, wenn Sie diese Fragestellung aufbringen, völlig normal, dass Sie die Daten dann auch entsprechend aufbereiten.

Der andere Punkt, der jetzt zum Schluss gerade auch noch einmal sehr deutlich wurde, ist die Frage: Was heißt eigentlich „für Interferon nicht geeignete Patienten“? Herr Berg hat es im Grunde genommen auf den Punkt gebracht: Es gibt eben bestimmte Patientengruppen, hinsichtlich derer man wirklich sagen kann, dass Therapieoptionen ohne Interferon fehlen. Es ist jetzt durch die Zulassung von Sofosbuvir möglicherweise eine Interferon-freie Therapieoption vorhanden. Genau für diese Patientengruppen müsste man dann aber auch schauen, wie die entsprechenden Heilungsraten sind. Wenn man das in einer Gesamtstudie auch für Patientengruppen macht und zusätzliche Patienten einschließt, die eigentlich für die Behandlung mit Interferon infrage kommen, dann hat man eben keine realistische Einschätzung dessen. Herr Berg hat zum Beispiel gerade von Heilungsraten in Höhe von 40 bis 50 Prozent gesprochen. Ohne dass ich jetzt darstellen möchte, ob das für die Patienten, die Sie erwähnt haben – zum Beispiel Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten –, genau so ist, muss man sich aber doch für die Entscheidung eben genau diese Patienten anschauen. Das – dies nur als Hinweis – ist eben genau das, was wir uns bei der Bewertung dieser Fragestellung auch angeschaut haben, nämlich was für Patienten Sie eigentlich in die Studie eingeschlossen haben. Da waren eben auch Patienten, die eigentlich noch für eine Behandlung mit Interferon infrage gekommen wären. Dann muss man sich eben fragen, ob man die Ergebnisse aus dieser Gesamtstudie so übertragen kann.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sie haben recht an der Stelle mit Best Supportive Care als Komparator. Wir haben ihn uns selbst ausgesucht. Wir hätten ja nicht Placebo nehmen können. Die Patienten werden ja behandelt. Es macht eigentlich keinen Sinn, diese Patienten künstlich in Vergleichsarme einzuschließen, weil sie ja quasi – – Eigentlich ist ja Sofosbuvir bei diesen Patienten Solist, und es gibt gar keinen Komparator. Best Supportive Care ist quasi nur ein Hilfsmittel, um den Anforderungen an die Nutzenbewertung gerecht werden zu können.

Wir haben ja schon aufgezeigt, wie zum Beispiel die Patienten aus der POSITRON-Studie – da waren ja Patienten aus dieser Population enthalten – angesprochen haben. Sie haben die identischen Ansprechraten und identischen Werte generiert wie die Patienten, die für Interferon geeignet waren. Insofern glauben wir, dass man hier schon eine Ableitung für diese Patientenpopulation treffen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe noch zu einem anderen Sachverhalt eine Frage. Mich würde interessieren, warum Sie eigentlich eine einarmige Studie in den Subpopulationen 1, 4, 5 und 6 durchgeführt haben. Die FISSION-Studie ist ja eine randomisierte kontrollierte Studie, aber gleichwohl haben Sie sich bei der NEUTRINO-Studie für ein einarmiges Studiendesign ausgesprochen. Was waren die Beweggründe, wo Sie doch eigentlich eine RCT in einer anderen Subpopulation durchgeführt haben?

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Ich glaube, für diese Entscheidung gibt es mehrere Gründe. Anlass oder Ausgangspunkt für die Phase III waren die Ergebnisse aus dem Phase-II-Programm, wo man diese extremen Effekte gesehen hat, zum Beispiel bei SVR im Genotyp 1 eine Rate von 50 auf 100 Prozent oder beim Genotyp 2 von 70 auf 98 Prozent. Vor diesem Hintergrund fanden natürlich Diskussionen statt mit den Behörden, aber auch mit Experten, wie man jetzt weiter vorgeht, wie man denn jetzt die Phase III bei solchen Effekten gestalten soll. Die Ergebnisse dieser Diskussionen sind einfach am Ende auch nachvollziehbar gewesen. Und zwar hat man sich die Frage gestellt, wie denn eine Vergleichsstudie in Genotyp 1 bei einer Therapie mit 12 Wochen vs. einer – sagen wir einmal – Standardtherapie zu 48 Wochen aufgesetzt und randomisiert verblindet werden soll und zugleich auch die Patienten in einer solchen Studie bleiben; denn wir haben ja ganz eindrücklich bei der der FISSION-Studie – das ist die einzige RCT, die hier vorliegt – gesehen, dass die Patienten –

–
Erst einmal musste die Studie offen gestaltet werden, weil man eben einen Interferon-Arm vs. einen Nicht-Interferon-Arm gar nicht verblinden kann, sondern nach der ersten Interferonspritze hätte sich die Studie ja schon entblindet. Deshalb wurde sie offen gestaltet. Wir haben in der Studie deutlich gesehen, dass die Drop-out-Rate hoch war, da die Patienten nicht einmal die erste Interferonspritze angenommen haben, weil sie eigentlich in der Hoffnung in die Studie eingetreten sind, dass sie im Sofosbuvir-Arm landen, dann aber, als sie festgestellt haben, dass sie da nicht drin sind, sich gesagt haben: Dann kann ich auch wieder aufhören. – So hat also schon diese Studie, obwohl sie nicht über so dramatische Effekte verfügt, gezeigt, wie schwierig es ist, eine randomisierte klinische Studie durchzuführen. Und in der NEUTRINO-Studie würde das jetzt vs. 48 Wochen laufen. Das wurde von den Experten und den Behörden als nicht mehr gangbar angesehen. Hier hätte sich kein Patient gefunden, in eine solche Studie einzusteigen. Das ist der Hintergrund.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, noch eine Nachfrage.

Frau Bickel: Aber im Genotyp 1 ist doch auch Interferon mit Sofosbuvir und Ribavirin gelaufen. Das Argument leuchtet mir noch nicht so ganz ein, weil Sie doch in dem eigentlichen Verumarm auch Interferon haben.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Das ist richtig. Stellen Sie sich vor, Sie würden jetzt in einer solchen Studie als Patient laufen und wären in dem Sofosbuvir-Arm nach 12 Wochen mit der Therapie fertig, auch mit Interferon, während der Vergleichsarm ja bis zur 48. Woche weiterlaufen müsste. Das heißt, bei einer klassischen randomisierten klinischen Studie müssten Sie den 12-Wochen-Patienten weiter NaCl spritzen und einen Mix aus Tabletten geben, sie eben so versorgen, und das, obwohl der 12-Wochen-Patient mit über 90 Prozent schon geheilt ist, während die Standardtherapie im Bestfalle auf eine Heilungsrate von 70 Prozent kommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier, bitte.

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Wenn ich da als ehemaliger Behandler dieser HCV-Patienten noch einmal etwas ergänzen darf. Gerade die Therapiezeitverkürzung ist für die Patienten ein absolut wichtiges Kriterium. Es ist wesentlich für die Patienten, ob sie 48 Wochen behandelt werden oder 12 Wochen. Die Gründe sind schon angeklungen, worauf das Auswirkungen hat. Herr Berg hat es Ihnen schon erläutert. Ich möchte das jetzt nicht noch einmal im Einzelnen aufgreifen, was das für die Patienten bedeutet. Aber die Therapieverkürzung auf 12 Wochen ist zum einen sehr wichtig, und zum anderen hat man auch in den zahlreichen Studien mit Interferon und Ribavirin gesehen, dass viele der durch Interferon bedingten Nebenwirkungen häufig erst nach 24 Wochen auftreten, also nicht gleich zu Beginn der Behandlung. In unserer NEUTRINO-Studie haben wir wiederum gesehen, dass die Nebenwirkungen in diesen 12 Wochen Interferon-Therapie deutlich verträglicher waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe eine Frage an Herrn Grandt. Herr Grandt, in der Stellungnahme der AkdÄ wird unter dem Oberbegriff „nicht-adjustierte indirekte Vergleiche“ zu einarmigen Studien mit historischen Kontrollen von Ihnen ausgeführt, „für Interferon-freie Behandlungsregime“ könnten „einarmige Studien mit historischen Kontrollen ... adäquat sein“. Da kommen dann die üblichen Argumente: Patientenakzeptanz für Interferon fraglich, SVR-Raten der zVTs durch RCTs belegt, hohe SVR-Raten von Sofosbuvir. Sie sehen auch das Verzerrungspotenzial durch die Begrenzung auf RTCs bei der Studienausswahl für historische Kontrollen durch den pU als vernachlässigbar an. Dann spricht sich die AkdÄ aber bezüglich Genotyp 1 für keinen Beleg für einen Zusatznutzen aufgrund fehlender direkt vergleichender RCTs aus. Könnten Sie mir einmal erklären, wie das konkret zusammenpasst? – Danach habe ich Herrn Berg und Frau Zentner. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Es ist so, dass die FDA in ihrer *Guidance for Industry* „Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment“ einarmige Studien mit historischen Kontrollen sowohl für Interferon-freie als auch für Interferon enthaltende DAA-Regime empfiehlt. Das heißt also, die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Studie steht in Übereinstimmung mit den Anforderungen der FDA, aber nicht in Übereinstimmung mit den methodischen Anforderungen des IQWiG. Wir haben uns dazu natürlich auch Gedanken gemacht. Wir sehen eben, wie Sie das richtig zusammengefasst

haben, tatsächlich im Falle der Behandlung der chronischen Hepatitis C mit einem Interferon-freien Behandlungsregime, dass es schon akzeptabel ist, einarmige Studien mit historischen Kontrollen durchzuführen. Die Gründe dafür sind relativ einfach; sie wurden auch schon genannt. Der Patient wird nicht bereit sein, sich auf Interferon randomisieren zu lassen, wenn eine Interferon-freie Behandlung möglich ist. Die SVR-Raten für die Interferonhaltige Therapie sind auch durch zahlreiche Studien gut und stabil dokumentiert, sodass man tatsächlich einen validen Vergleich hat. Und es ist so, dass man aufgrund der Voruntersuchungen doch erwarten darf, dass es um wirklich wesentlich bessere therapeutische Ergebnisse geht, was dafür spricht, dass es, wie wir sagen, im Falle der Untersuchungen von Interferon-freien Regimen akzeptabel ist, diese einarmigen Studien zu machen.

Das ist natürlich ein bisschen schwieriger, wenn man Interferonhaltige Regime untersucht. Genau da ist es so, dass man eben nicht mehr sagen kann, der Patient lässt sich nicht auf Interferon randomisieren, wenn beide Studienarme Interferon enthalten. Natürlich ist die Therapiedauer dabei ein Faktor, aber wenn es wirklich so ist, dass ein so dramatischer Unterschied im Ergebnis zu erwarten ist, dann würde ja auch die Power-Kalkulation dazu führen, dass man mit einer relativ kleinen Studie in einem RCT dieses auch valide zeigen könnte. Damit wäre die ganze Diskussion gewissermaßen erledigt. Deswegen haben wir uns entschlossen, zu sagen: Für Interferon-freie Therapieregime ja, aber für Interferonhaltige Therapieregime nein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grandt. – Herr Professor Berg, Frau Zentner, Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Ich denke, man kann hier schon den Finger in die Wunde legen, dass bei diesem Punkt keine kontrollierte Studie durchgeführt wurde. Ich möchte vielleicht noch einmal – wir sehen, wenn man so will, auch darin, wie man damit umgeht, ein gewisses Problem – folgende Gedanken hereingeben: Was passiert, wenn man wirklich eine neuartige Therapieoption hat, die in Phase-II-Studien solche Effektivität zeigt, dass man tatsächlich sagt, wir sind in einer anderen Dimension, in einer anderen Welt, und können eigentlich den Patienten den Standard nicht mehr gut anbieten? Wenn der Standard tatsächlich 48 Wochen Interferon bedeutet und man wirklich weiß, was 48 Wochen Interferon für einen Patienten bedeuten, dann weiß man, dass das etwas ist. Wir wissen: Je kürzer, umso eher geht es noch. Das heißt, zu 24 Wochen beim Typ 2 oder 3 sagt man vielleicht noch: Gut, das ist noch irgendwo hinnehmbar. – Aber da befindet man sich sozusagen in einem Konfliktfeld.

Der Punkt ist dann: Sind denn die Daten, die man aus Phase II hat, wirklich robust zu belegen? Also, wenn da plötzlich steht: 90 Prozent, 100 Prozent Heilungsraten, dann ist das ja etwas, was man in der Medizin nicht glaubt. Ich finde, die entscheidende Frage ist dann: Ist die einarmige Studie wirklich so gut gemacht und spiegelt auch genau das wider, was wir in der Versorgungsrealität an Patienten sehen, sodass wir sagen: „Gut, wir glauben dieser einarmigen Studie; sie bestätigt die Phase II mit 90 Prozent Heilung“? Wir reden ja nicht von einem weichen Endpunkt, sondern die Viren sind wirklich weg. Es ist eine Eradikation. In dem Punkt würde ich sagen: Es ist sicherlich eine Kritik, dass wir keine randomisierte Studie haben. Aber ich glaube, man kann die 90 Prozent einfach einmal als Endpunkt akzeptieren. Die Studie ist robust dafür, und das ist ein Quantensprung bei einer 12-Wochen-Therapie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Berg. – Frau Zentner, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Zentner: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Sozusagen noch einmal ganz an den Anfang zurück, zur Diagnose der Hepatitis C: Können Sie mir Zahlen nennen, wie viele Patienten sich, wenn die chronische Hepatitis C diagnostiziert wird, in welchen Stadien befinden, also welche Anteile Stadien der Fibrose, der Leberzirrhose haben? – Gegebenenfalls würde ich noch eine zweite Frage anschließen.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Kurz zu den Fibrorestadien, zu den Schweregraden der Ausprägung der chronischen Lebererkrankung: Diese führt zu Bindegewebsbildung, und das Endstadium ist die sogenannte Narbenleber, die Leberzirrhose; das nennt man das Stadium 4. Stadium 0 wäre nichts, Stadium 1 ist wenig, Stadium 2 ist moderat, Stadium 3 ist der Übergang in Zirrhose und Stadium 4 ist die Zirrhose. Wenn Sie durch die Bevölkerung gehen, wird sich das so ganz grob wahrscheinlich in Viertel aufteilen, das heißt, Sie haben etwas mehr als die Hälfte, die in dem Bereich 0 bis 2 liegt, und dann ein Drittel, das im Stadium 3 bis 4 liegt. So würde ich es schätzen. Ich muss aber sagen, dass das Schätzungen sind. Erneut gibt es hier Daten aus der Versorgungsforschung. Wir haben die Daten aus den klinischen Studien, wobei in die klinischen Studien häufig natürlich etwas weniger Patienten mit Zirrhose eingeschlossen sind, sodass in den klinischen Studien meist der Anteil von Patienten im Stadium 3 oder 4 bei 20 Prozent lag. In der Realität könnte der, glaube ich, etwas höher liegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Zentner?

Frau Dr. Zentner: Ich habe dazu eine Nachfrage, auch im Anschluss an die Beschreibung von Frau Forestier zu dem Vorteil, den Patienten durch die Verkürzung der Therapiedauer empfinden. Ich nehme an, dass Patienten das vor allem als Vorteil empfinden, weil sie ja schlussendlich einen Erfolg der Therapie erwarten. Jetzt kommen wir wahrscheinlich zu diesem grundlegenden Komplex: Heilung oder nicht Heilung? Deshalb war es für mich noch einmal wichtig, inwieweit dieser Begriff in dieser Situation, wie Sie sie jetzt gerade beschrieben haben, Herr Berg, passend ist. Wenn ich davon ausgehe, dass sich ein Drittel der Patienten im Grunde schon in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium befindet, das gegebenenfalls auch nicht mehr reversibel ist, würde ich gerne noch einmal die Stellungnehmenden dazu hören, wie damit umzugehen ist.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich möchte etwas zu der Therapiedauer sagen. Es ist so – das ist, glaube ich, ja auch gut dokumentiert und bekannt –, dass Interferon erhebliche Nebenwirkungen hat. Diese sind zwar individuell etwas unterschiedlich, aber da geht kein Patient durch, der sagt: Das habe ich jetzt aber eigentlich gar nicht gespürt. – Diese Nebenwirkungen, die zu Therapiebeginn bestehen, müssen sich nicht die ganze Therapiedauer fortsetzen. Es gibt also einige Nebenwirkungen, die im Laufe der Zeit nachlassen. Es gibt aber andere Nebenwirkungen, die erst im Laufe der Zeit auftreten.

Die Nebenwirkungen, die im Laufe der Zeit auftreten, führen dann häufig dazu, dass die Patienten die Therapie nicht fortsetzen oder zu Ende bringen können, sodass die Therapiedauer nicht primär eine Frage des Erreichens des therapeutischen Erfolges, also der SVR, ist, sondern vor allem eine Frage des Erduldens der Nebenwirkungen, die durch die Therapie bedingt sind. Es gibt Patienten, die während der gesamten Therapiedauer praktisch nicht arbeiten können. Das macht dann schon einen relativ großen Unterschied, ob sie 24 Wochen oder 48 Wochen lang nicht arbeiten können. Das sind auch soziale Aspekte. Kann ich es mir überhaupt leisten, jetzt diese Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen? Was bedeutet das

für mich in meinem beruflichen Umfeld? Das sind ganz wichtige Faktoren. Also, die Therapiedauer ist für die Patienten ein ganz relevanter Punkt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie hatten das in Ihrer Stellungnahme, wenn ich das richtig gesehen habe, damit umschrieben, dass Sie gesagt haben, dass hier durch die Verkürzung der Therapiedauer möglicherweise keine höhere Heilungsrate impliziert ist, aber Schadensaspekte minimiert würden. So war es, glaube ich, wörtlich formuliert. Sie merken, ich habe das – wie üblich – auswendig gelernt, Herr Professor Grandt. – Herr Berg, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Ich möchte noch einmal zur Relevanz der sogenannten SVR, also der Eradikation der Hepatitis-C-Viren, Stellung nehmen. In der Tat ist es so, dass die Folgen der chronischen Hepatitis C, weil sie so langsam und schleichend verläuft, nicht nur in Europa, sondern auch in anderen Teilen der Welt ein wenig unterschätzt wurden, obwohl man schon immer wusste, dass Hepatitis C eine Hauptindikation für Lebertransplantationen, hepatozelluläres Karzinom und dergleichen war. Trotzdem hat man – sagen wir einmal – kein enormes politisches Interesse für diese Krankheit entwickelt. Ich glaube, das ändert sich jetzt ein wenig. Die epidemiologischen Daten zeigen, dass in den USA Hepatitis-C-Virusinfektionen-assoziierte Sterblichkeitsraten inzwischen die von HIV überschritten haben. In den USA kommt jetzt ein sehr klarer Aktionsplan, um diese Epidemiologie in den Griff zu bekommen. In Deutschland, in Europa sind im Jahr 2010 knapp 60.000 Patienten an Hepatitis C gestorben. Im Vergleich dazu: 8.000 Patienten an HIV und ungefähr 20.000 an Hepatitis B. Man sieht also die Problematik zunehmend.

Es ist natürlich unheimlich schwierig, bei chronisch verlaufenden Erkrankungen im Rahmen einer einjährigen Studie Effekte auf Mortalität abzubilden, eine Heilung; das ist nicht machbar. Das heißt, man kann sich nur den Langzeitverlaufstudien widmen oder Modellen, die auch in der Gesundheitsbewertung gut etabliert sind. Hier ist gut gezeigt, dass das Erreichen der Eradikation insbesondere bei den Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wirklich die Prognose absolut verändert, also sie werden nicht transplantiert, haben deutlich seltener ein hepatozelluläres Karzinom, dekomensieren nicht mit ihrer Erkrankung bis hin zur Reversibilität der Hepatitis-C-Virus-induzierten Zirrhose in Frühstadien.

Es ist richtig, dass, wenn erst einmal eine Zirrhose eingetreten ist, nicht jede Zirrhose wirklich reversibel ist und Patienten Endpunkte erreichen können, obwohl man die Virusinfektion eradiziert hat, und das ist vor allem die Entwicklung des Karzinoms. Wir sehen dann keine Dekompensationen mehr. Die Zirrhose bleibt dann sozusagen stationär, aber das Risiko eines Karzinoms ist nicht komplett null. Man sieht, dass es deutlich reduziert wird, aber die Patienten brauchen weiterhin eine Langzeitüberwachung – eindeutig ein Argument dafür, eben nicht zu warten, bis die Zirrhose eintritt, sondern davor zu behandeln, weil man dann die Fibrose in der Mehrzahl der Fälle wieder zurückdrängen kann und die Patienten zum Teil auch wieder mehr oder weniger normales Lebergewebe entwickeln können.

Die Effekte der Therapie auf die Langzeitfolgen der Hepatitis C sind mit entsprechenden in der Gesundheitsforschung etablierten Modellierungen, glaube ich, sehr gut abgebildet und zeigen deutliche Effekte bis hin zu dramatischen Effekten, die aber auch sehr mit der Therapierate zusammenhängen; das ist ganz klar. Wenn Sie nur 1 Prozent aller Infizierten behandeln, dann werden Sie die populationsbasierte Sterblichkeit und Morbidität in der Gesellschaft nicht ändern. Vielmehr müssen Sie auch genügend Patienten finden und behandeln, um die Folgen der Hepatitis C global bevölkerungsbasiert reduzieren zu können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Berg. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte noch einige Punkte kurz zur Klarstellung aufgreifen. – SVR: Der Zusatznutzen, den wir festgestellt haben, ist auf Basis des SVR. Ich glaube, da gibt es teilweise auch ein Missverständnis. Da mag es im Detail tatsächlich unterschiedliche Auffassungen über Validität für bestimmte Folgekomplikationsarten geben, aber der Zusatznutzen, den wir festgestellt haben, ist auf Basis des SVR und auf nichts anderem.

Therapiedauer: Selbstverständlich ist eine Verkürzung der Therapiedauer besser, weil man damit weniger Schaden hat und ein mindestens gleichwertiges Ergebnis erreicht. Das genau muss man sich eben anschauen, muss man untersuchen. Sie haben bei einer Untersuchung von Therapien unterschiedlicher Dauer – in diesem Fall 12 vs. 24 Wochen – das Problem, dass Sie unerwünschte Ereignisse, die nichts mit der Therapie zu tun haben, in der Therapie, die länger dauert, miterfassen, in der anderen Therapie nicht. Sie müssen sich bewusst sein – das wissen Sie auch –, dass Sie in einer Studie nicht nur Nebenwirkungen erfassen, sondern dass Sie alle unerwünschten Ereignisse erfassen. Diese unerwünschten Ereignisse können Nebenwirkungen sein, müssen es aber nicht sein; sie können auch Folgen der Erkrankung sein, Befindlichkeitsstörungen oder was auch immer. Das heißt, Sie stehen vor dem methodischen Problem, wenn Sie unterschiedlich lange beobachten, dass Sie eigentlich keine klare Aussage darüber machen können, ob es wirklich einen Nebenwirkungsunterschied gibt; aber das ist ja das Ziel, das will man dabei feststellen.

In der Onkologie steht der G-BA ganz häufig vor diesem Problem, interessanterweise genau in der umgekehrten Situation, nämlich dass die neue Therapie länger beobachtet wird. Dabei ist dann selbstverständlich ganz häufig von Stellungnehmenden, auch innerhalb des G-BA und in der Bewertung des IQWiG gesagt worden: Man muss sich überlegen, wie man mit dieser längeren Therapiedauer umgeht. Man kann ja nicht zum Nachteil des neuen Präparats sagen, dass dabei mehr Nebenwirkungen auftreten, denn das ist möglicherweise nur deshalb der Fall gewesen, weil länger behandelt worden ist, und zwar auch deswegen, weil dann andere Ereignisse mit beobachtet worden sind, die gar nichts mit der Therapie zu tun hatten, sondern eben mit dem, was ich eben erwähnt habe, nämlich mit Folgekomplikationen der Erkrankung oder mit anderen unerwünschten Ereignissen.

Nichts anderes, denke ich, ist hier auch Gegenstand unserer Überlegungen und sollte idealerweise, auch wenn man das jetzt nicht mehr retten kann, in zukünftigen Studien durch eine einfach zu gewährleistende, identische Beobachtungsdauer, was die unerwünschten Ereignisse angeht, durchgeführt werden. Das spricht auch nicht dagegen, dass man das macht, was auch die Zulassungsbehörden fordern, also vier Wochen nach dem Ende der Behandlung eine solche Beobachtung und einen Vergleich durchzuführen. Aber selbstverständlich können Sie das dann auch noch die anderen zwölf Wochen lang weiter nachbeobachten. Dann hätten Sie eine verzerrungsfreie Analyse. Das ist einfach der Gegenstand des Punktes, den wir an dieser Stelle nennen möchten.

Bei dem Punkt der Akzeptanz von indirekten Vergleichen, Herr Grandt, gibt es, glaube ich, auch ein Missverständnis. Es geht nicht darum, dass wir sie nicht akzeptieren; vielmehr haben wir uns ja die Analysen genau angeschaut. Nur ist im Dossier schon eine Basisvoraussetzung nicht gegeben, nämlich systematisch die Evidenz zusammenzutragen, die man sowohl für die Intervention als auch für den Vergleich hat. Das Argument war: Es treten zu viele Treffer auf. Das kann kein Argument sein. Es kann kein Argument sein, zu sagen „Unsere Recherche war irgendwie zu groß, und deswegen schauen wir uns die anderen Studien nicht

an“, insbesondere dann nicht, wenn man bei den Recherchen zur Dreifachtherapie eben nicht bei 30.000 Treffern, wie der Hersteller behauptet, sondern bei etwa 2.000 Treffern landet. Das ist selbstverständlich durchzusehen. Aus diesem Grunde ist es ein relevanter Punkt, dass in diesem Dossier eben eine nicht systematische Zusammenstellung der Ergebnisse zur Vergleichstherapie vorliegt.

Auch in den Stellungnahmen, in denen gesagt wurde, das sei möglicherweise kein Problem, sehe ich jedes Mal nur das Wort „möglicherweise“, aber keine Evidenz. Ich sehe also keine Darstellung dessen, dass sich die Patienten tatsächlich nicht wesentlich unterscheiden. Wenn gesagt wird „Bestimmte Patienten gehen nicht in randomisierte Studien, und deswegen können wir keine randomisierte Studie durchführen“, dann sagt man: Das sind andere Patienten, die in eine einarmige Studie gehen. Dadurch, dass Sie zum einen einarmige Studien nehmen, in der bestimmte Patienten enthalten sind, und in der Vergleichsgruppe solche Studien nicht nehmen, haben Sie eine Verzerrung eingebaut.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Herr Grandt, sofort dazu, und dann Frau Forestier.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich würde hinterher vielleicht noch etwas zur SVR sagen, jetzt aber nur zu dem Punkt der Verzerrung: Formal haben Sie natürlich recht, Herr Kaiser. Es ist eine Verzerrung, wenn man das unterschiedlich auswählt. Jetzt muss man sich das aber noch einmal anschauen: Bei den eingeschlossenen RCTs wurde jeweils nur ein Arm betrachtet. Das heißt, für den indirekten Vergleich gibt es damit keine höhere Evidenz als bei einarmigen Studien. Insofern fällt die höhere Evidenz von RCTs damit eigentlich weg, und die eingeschlossenen Patienten sind eigentlich mit denen in einarmigen Studien vergleichbar. Deshalb sagen wir: Das Verzerrungspotenzial, das dadurch entsteht, ist vernachlässigbar.

Dann haben Sie gesagt, das sei unvollständig; dass man nicht alle Studien berücksichtigt habe, könne man nicht damit begründen, dass es so viele Studien seien. Wir würden Ihnen recht geben, dass das formal korrekt ist. Aber wenn man sich die Menge der Daten und die Stabilität der Ergebnisse gerade bezüglich SVR in den unterschiedlichen Therapieregimen anschaut, dann kann man sagen: Wir dürfen schon davon ausgehen, dass das, was dort aufgenommen wurde, tatsächlich auch ziemlich präzise die Realität widerspiegelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grandt. – Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Ich stelle es noch einmal dar. Es geht nicht darum, dass die Evidenz aus einem einzelnen Arm einer RCT vom Evidenzniveau her eine andere wäre – das ist klar –, sondern es geht darum, dass das möglicherweise andere Patienten sind. Es wird die Behauptung aufgestellt, dass Patienten, die in einarmige Studien gehen, gegebenenfalls nicht in RCTs gehen. Das sind also möglicherweise andere Patienten. Ich denke, man sollte nicht behaupten, dass die identisch sind, sondern man sollte das untersuchen.

Nur ein Hinweis, weil Sie sagen, dass seien konsistente Ergebnisse: Der Hersteller hat für den Bereich der HIV-infizierten Patienten jetzt noch einmal Daten nachgereicht, und allein innerhalb der Vergleichsgruppe bewegt sich die Heterogenität der SVR-Ergebnisse in einem solchen Ausmaß, dass der Hersteller selbst einen dramatischen Effekt sieht, nämlich einen Faktor von 2. Das heißt, das ist nicht so homogen. Man muss es sich einfach anschauen. Das heißt ja nicht, dass man dann keinen Zusatznutzen ableiten kann, sondern das bedeutet

schlicht und einfach, alle Daten vorzulegen und alle Daten zu analysieren. Dann kann man auch eine entsprechende Schlussfolgerung treffen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Kandlbinder, Sie hatten, glaube ich, statt Frau Forestier das Wort erbeten; danach Frau Bickel.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Ich wollte etwas zu ein paar Aspekten sagen. Erstens, Herr Kaiser, zum SVR und zum Zusatznutzen: Von unserer Seite ist Kritik daran jedenfalls nicht aufgekommen. Wir haben schon gesehen, dass Sie einen Zusatznutzen abgeleitet haben. Was wir aber auch sehen und was natürlich aus Ihrer Bewertung deutlich wird, ist, dass SVR selbst nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird und Sie das deshalb nicht quantifizieren. Wir glauben eben, dass man die Daten sehr wohl quantifizieren kann, weil die Daten, wenn SVR wirklich als patientenrelevant angesehen wird, vorliegen. Die SVR-Werte sind ja gegenüber den Standardtherapien eindrucksvoll. Dies nur zu diesem Aspekt.

Hinsichtlich der indirekten Vergleiche kann man sicherlich Kritik annehmen, und man kann Dinge sicherlich auch besser machen. Fakt ist aber, denke ich, dass diese Vergleichswerte hinlänglich bekannt sind. Von Ärzten und Patienten werden bezüglich der Vergleichstherapien keine großen Überraschungen mehr erwartet. Was wir geliefert haben, sind sehr robuste Vergleiche, robust auch deshalb, weil die Vergleichswerte ja nun aus verschiedenen Studien stammen. Wir hatten 28 RCTs verwendet. Sie haben recht: Die RCTs haben hierfür nicht unbedingt den ausschlaggebenden Wert. Einen positiven Wert haben sie aber, und zwar sind diese Studien sehr gut beobachtet, was normalerweise dazu führt, dass auch die Compliance in diesen Studien hoch ist. Man sieht auch, dass wir sozusagen sehr konservative Vergleichswerte angenommen haben und insofern eigentlich Vergleichswerte gegen Sofosbuvir definiert haben. Das heißt also, diese gewisse Toleranzgrenze, von der ich eingangs sprach und die man bei indirekten Vergleichen immer annehmen muss, haben wir eigentlich zu unseren Ungunsten definiert. Auch wenn wir Ihre Kritik jetzt angenommen haben und diese Studien überprüft haben, sehen wir eigentlich keine Veränderung bei den Werten. Wir sehen sogar eine Verbesserung in Bezug auf Sofosbuvir. Das heißt, Sofosbuvir würde nach Aufnahme Ihrer Kritik sogar besser dastehen.

Trotzdem bleibt bei indirekten Vergleichen immer das gleiche Problem: Es sind eben keine direkten vergleichenden Studien, und es gibt ein gewisses Potenzial dafür, dass die Werte verzerrt sind. Trotzdem sind die Effekte aus unserer Sicht so groß, dass trotz Inkaufnahme dieses Potenzials eine ergebnissichere Ableitung des Zusatznutzens vorgenommen werden kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kandlbinder. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie das Risiko eines Relapses bei einer Sofosbuvir-Therapie ein? Sind in der Praxis schon solche Fälle aufgetreten? Ich weiß natürlich, dass das Produkt noch nicht lange auf dem Markt ist, aber vielleicht kann man dazu etwas sagen.

Herr Dr. Mauss (bng): In Bezug auf Sofosbuvir ist das relativ einfach: Mehr oder weniger alle Patienten sprechen darauf an, und dies mit ganz, ganz wenigen Ausnahmen, die im Bereich von weniger als 1 Prozent liegen. Das heißt, dass alle, die nicht 100 Prozent Therapie

erreichen, Relapser sind. Das heißt, beim Genotyp 1 gibt es im Durchschnitt ohne Zirrhose einen Relapse-Anteil von 10 Prozent, mit Zirrhose von 20 Prozent. Das Identische gilt dann auch für die Ribavirin-Sofosbuvir-Kombinationen. Das heißt, man muss einfach im Kopf haben: Alle unter 100 Prozent sind Relapse-Patienten.

Zur Frage nach der Praxis: Es ist schon ein großer Unterschied, ob Sofosbuvir auf dem Markt ist oder nicht, weil das auch die Brücke in die Zukunft ist. Das wird auch der Kombinationspartner für viele nicht Interferon-freie Therapien sein, die deutlich besser als Sofosbuvir und Ribavirin wirken, ob es jetzt um Daclatasvir, Ledipasvir oder Simeprevir geht. Das heißt, für uns ist diese Substanz auch in der Praxis wichtig, weil sie ein Backbone werden wird. Es gibt andere Firmen wie AbbVie, die das Präparat nicht nötig haben; aber viele haben es nötig. Dadurch wird halt einfach die Therapiebreite für alle Patienten vorhanden sein. Es wird nicht mehr vom Genotyp abhängig sein, die Nebenwirkungen werden gering sein, und dadurch kann man alle Patienten therapieren. Das ist natürlich finanziell eine Bedrohung für das System – das verstehe ich, weil die Preise nicht niedrig sind –, aber wenn man zugleich als Arzt fast alle Patienten innerhalb von zwölf Wochen weitgehend nebenwirkungsfrei behandeln kann, dann ist das, worüber wir heute reden, eine Übergangstherapie. Das, was wir heute besprechen, ist also eine Therapie, die nächstes Jahr im Prinzip ad acta gelegt sein wird. Das ist für mich als Praktiker jetzt ein bisschen komisch an dieser Diskussion, weil ich denke: Wir streiten jetzt sehr über eine Sache, die eigentlich mit Interferon schon veraltet wirkt und mit Ribavirin in vielen Fällen nicht optimal ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner, bitte.

Frau Dr. Zentner: Ich habe dazu eine direkte Verständnisfrage. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, dann sagen Sie, dass Non-Responder mit Relapsen gleichzusetzen sind. Ist das so zu verstehen?

Herr Dr. Mauss (bng): Nein, überhaupt nicht. Es gibt Patienten, die unter Sofosbuvir einen Relapse erleiden. Die Frage war: Wie viele sind das? Spielt das in der Praxis eine Rolle? – Das spielt eine Rolle. Das sind nennenswerte Patientenzahlen. Es gibt aber so gut wie keine Non-Responder bzw. Partial-Responder mehr. Das heißt, die Patienten sprechen auf die Therapie an, sodass auch darüber diskutiert wurde, ob man überhaupt noch so ein enges Monitoring braucht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner, noch einmal.

Frau Dr. Zentner: Ich habe dazu noch eine kurze Nachfrage: Gibt es in irgendeiner Form Daten zur Relapse-Nachtherapie?

Herr Dr. Mauss (bng): Ein Relapse ist ja so definiert, dass eine Nachtherapie auftritt. Relapse-Patienten sind also die Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben und dann einen Rückfall erleiden, während die Patienten, die auf eine Therapie nicht ansprechen, Non-Responder sind. Die kann man dann auch noch ausdifferenzieren, aber das ist hier nicht wichtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Professor Sarrazin.

Herr Prof. Dr. Sarrazin (DGIM): Vielleicht darf ich versuchen, das noch einmal etwas klarer zu machen. Ich bin nicht ganz sicher, ob Sie schon richtig verstanden haben, was bei der Therapie passiert, weil das ja aus historischen Gründen bisher anders war. Mit Telaprevir und Boceprevir hat es durchaus unterschiedliche Fälle des Ansprechens gegeben. Wenn die Viruslast anfangs hoch gewesen ist, dann konnte sie entweder nie negativ werden, oder sie wurde negativ – war also im Blut nicht nachweisbar –, aber noch während der Therapie wurde sie wieder positiv. Es gab auch den Fall, dass die Viruslast während der gesamten Therapie negativ blieb, aber dann, wenn man die Medikamente abgesetzt hat, wieder positiv wurde. Genau diese verschiedenen Möglichkeiten des Verlaufs der Viruslast haben sich jetzt geändert. Mit Sofosbuvir wird die Viruslast ausnahmslos aller Patienten während der Therapie negativ – wir haben noch keinen gesehen, der nicht unter die Nachweisgrenze gefallen wäre –, und es gibt bisher keinen einzigen Patienten, der während der Therapie einen Durchbruch gehabt hätte, wenn er die Medikamente weiter eingenommen hat. Es gibt zwei, drei Einzelfälle, in denen kein Medikament mehr im Blut nachweisbar war; der Patient hatte es also nicht eingenommen. Aber das Blut aller, die ihre Medikamente durchgehend nehmen, bleibt virusnegativ, und zwar bis zum Ende der Therapie.

Die einzige Möglichkeit des Versagens der Therapie – egal, wie man das jetzt nennt, von mir aus „Non-Response“, auch wenn es kein echter Non-Response ist, weil die Viruslast ja erst einmal negativ wurde – besteht bei Patienten, bei denen das Virus danach wiederkam, also offensichtlich doch überlebt hatte, aber unterhalb der Nachweisbarkeit eines Assays im Blut. Ich hoffe, es war so jetzt verständlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grandt.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Vielleicht noch einmal kurz zur Erklärung: Die Patienten, die unter der Therapie SVR erreichen, kann man bezüglich der Virusreplikation als geheilt betrachten. Das heißt also, das ist eine stabile Gruppe, die man betrachten kann. Sustained Virological Response bedeutet Heilung, und die anderen sind Relapse-Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Forestier.

Frau Dr. Forestier (Gilead Sciences): Noch einmal zu dem Thema, das Herr Grandt angesprochen hat: Wir haben jetzt auch Daten, weil ja eine Diskussion darüber herrschte, dass bislang immer SVR-24 als Definition einer Heilung für die Patienten galt. Jetzt sind wir aufgrund dieser verkürzten Zeiten eben bei SVR-12. Natürlich war dabei auch immer die Frage: Wie robust sind denn diese Daten? Wir haben jetzt aus unseren Registrierungsstudien Follow-up-Daten generiert, anhand derer man auch gesehen hat: Die bleiben auch im Langzeitverlauf, also zwei Jahre nach dem Therapieende, stabil. SVR-12 unterscheidet sich dann nicht von SVR-24 oder auch SVR-48.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Herr Berg, bitte.

Herr Prof. Dr. Berg (DGIM): Es ist vielleicht noch nicht ganz klar herausgekommen, welche Vergleichstherapien es gibt und was die aktuellen Empfehlungen sind, die die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen für die Therapie gibt. Wir haben ja davon gesprochen, ob man in der Phase, in der es eine ganz neuartige und besser verträgliche Therapie gibt, wirklich noch randomisieren kann. Seit der Zulassung der Sofosbuvirhaltigen Triple-Therapie haben eigentlich alle Fachgesellschaften in der gesamten Welt,

nicht nur in Deutschland, die bisherige Standardtherapie nicht mehr empfohlen. Wir empfehlen also nicht mehr die Triple-Therapien mit Proteaseinhibitoren, und zwar aufgrund einer längeren Therapiedauer, einer deutlich höheren Nebenwirkungsrate und einer eben nicht besseren Wirksamkeit, obwohl wir wissen, dass die Effektivität in bestimmten Gruppen wahrscheinlich ähnlich sein könnte, wenn man die sehr einfach zu heilenden Patienten nimmt. Aber in der Gesamtdatenlage sieht man auch in dieser Hinsicht einen klaren Unterschied. Weltweit kommt die standardmäßige Vergleichstherapie also nicht mehr zum Einsatz.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Berg. – Herr Christensen, bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Sehr geehrter Herr Hecken, danke, dass Sie mir noch einmal kurz die Gelegenheit geben, hier auch für die dagnä Stellung zu nehmen. Ich würde gerne noch einen Beitrag aus praktischer Sicht leisten, und zwar zu einem Punkt, den wir heute bis jetzt, glaube ich, noch nicht besprochen haben, nämlich in Bezug auf die HIV-koinfizierten Patienten. Das ist sicherlich nicht der überwiegende Teil der Hepatitis-C-Infizierten, aber er macht doch einen signifikanten Anteil aus, insbesondere unter den Neu-diagnosen. Wir haben diese Patienten im Gegensatz zu den Hepatitis-C-Monoinfizierten über viele Jahre hinweg mit schlechterem Ansprechen länger behandeln müssen, und glücklicherweise hat sich das jetzt eben durch die neuen, direkt antiviral wirksamen Substanzen wie insbesondere Sofosbuvir durchaus geändert.

Der Punkt, den ich machen möchte, betrifft Wechselwirkungen. Vielleicht muss man sich noch einmal vor Augen führen, dass eine Hepatitis-C-Therapie bei diesen Patienten, die viele Tabletten einnehmen müssen, bisher unglaublich kompliziert gewesen ist. Für uns ist das Ganze jetzt mit Sofosbuvir, das einfach keine Wechselwirkung mit den antiretroviral wirksamen Substanzen hat, sehr viel einfacher geworden, und die Hepatitis-C-Therapie bei den HIV-koinfizierten Patienten hat sich dadurch deutlich erleichtert, was aus meiner Sicht als Praktiker einfach ein extrem wichtiger Punkt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Weitere Fragen oder Anmerkungen sehe ich nicht. Ich glaube, wir haben die wichtigen und zentralen Punkte jetzt auch hinlänglich von oben nach unten und von hinten nach vorne diskutiert. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, das Ganze aus seiner Sicht kurz zusammenzufassen und Bezug auf das zu nehmen, was diskutiert worden ist. Dann können wir die Anhörung beenden. – Bitte schön, Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Vielen Dank für die Fragen, die gestellt worden sind. Ich glaube, wir können aus dieser Anhörung heute sehr viel mitnehmen. Ich möchte es gerne so zusammenfassen, dass wir, wie ich glaube, mit Sofosbuvir im Bereich der Hepatitis-C-Behandlung jetzt wirklich einen absoluten Durchbruch haben. In Kombination mit weiteren Substanzen wird sich das noch weiter verbessern, aber der Paradigmenwechsel ist seit Einführung des Produktes schon gestaltet. Wir bringen vier große, erhebliche Verbesserungen mit: nicht nur die Verkürzung der Therapiezeit, sondern eben auch die erheblich höheren Ansprechraten und dies bei praktisch keinen zusätzlichen Nebenwirkungen und auch noch Interferon-frei, wenn denn nötig und sinnvoll. Das sind, glaube ich, doch erhebliche Verbesserungen, die hier angebracht werden können.

Vor diesem Hintergrund hat sich auch das Studienportfolio des Produkts verändert. Insofern haben wir in unserem Dossier die aus unserer Sicht bestmögliche Evidenz vorgelegt. Wir können leider keine klassischen RCTs mehr vorlegen. Heute würde keine Ethikkommission mehr eine solche Studie zulassen, und vermutlich würde man auch keine Patienten finden, die sich in solche Studien einschreiben würden. Insofern ist das das Beste, was wir haben. Ich glaube, die Daten, die wir vorgelegt haben, sind eindeutig, sodass eine Nutzenbewertung und auch eine Quantifizierung gestaltet werden können, trotz den Kritiken an den indirekten Vergleichen, die man aber bei praktisch allen indirekten Vergleichen finden kann; da gibt es eine gewisse Unsicherheit. Aber aufgrund der hohen Effekte glauben wir, dass die Quantifizierung bei einer solchen Innovation, wie wir sie heute besprochen haben, absolut möglich und sinnvoll ist.

Insofern ist unsere Bitte an den G-BA, jetzt eine Werteentscheidung bezüglich dieser Dramatik zu fällen, die wir in unserem Dossier und auch in unserer Stellungnahme letztlich nur mathematisch-statistisch bearbeitet haben. Ich glaube aber, es sind heute viele Punkte eingebracht worden, die gezeigt haben, dass das, was mit Sofosbuvir jetzt möglich geworden ist, für die Versorgungsrealität hochrelevant ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Kandlbinder. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich danke für den Umstand, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben und uns auch den einen oder anderen neuen Einblick gegeben haben.

Wir werden jetzt auf Basis insbesondere des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens und der heutigen Argumentation zu entscheiden haben und werden die hier vorgetragenen Argumente, auch die aus Versorgungssicht noch einmal vorgetragenen Argumente, selbstverständlich entsprechend zu wägen haben.

Ich danke dafür, dass Sie da waren. Wir wünschen Ihnen noch einen erbaulichen Resttag. Wir fahren jetzt mit weiteren Anhörungen fort. Danke und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 11.26 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-048 Sofosbuvir

Stand: Juli 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

Sofosbuvir (2013-B-048)

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1 bis 6)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<ul style="list-style-type: none"> - Ribaverin - Interferon alfa 2a - Peginterferon alfa 2a - Interferon alfa 2a - Peginterferon alfa 2a - Boceprevir (Genotyp 1) - Telaprevir (Genotyp 1)
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht medikamentöse Maßnahmen kommen nicht in Betracht
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<ul style="list-style-type: none"> - - Boceprevir (Beschluss nach § 35a SGB V vom 01.03.2012) - - Telaprevir (Beschluss nach § 35a SGB V vom 29.03.2012)
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	⇒ siehe Evidenzrecherche
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Nicht angezeigt
6. [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation/SmPC)
Sofosbuvir ATC-Code und Handelsname liegen nicht vor	In Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen.
Systemische Therapie	
Ribaverin Copegus® (J05AB04)	<p>Copegus ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C und darf nur als Teil einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a oder mit Interferon alfa-2a angewendet werden. Copegus darf nicht als Monotherapie angewendet werden.</p> <p>Die Kombination von Copegus mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a ist indiziert bei <i>erwachsenen Patienten</i>, die Serum-HCV-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Kombination mit Peginterferon alfa-2a ist auch indiziert bei Patienten mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Kombination von Copegus und Peginterferon alfa-2a ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat.</p> <p>Bitte beachten Sie die Fachinformation von Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a für Informationen zur Anwendung des jeweiligen Arzneimittels.</p>
Peginterferon alfa 2a Pegasys® (L03AB11)	<p>Pegasys ist indiziert zur Behandlung <i>erwachsener Patienten</i> mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion.</p> <p>Pegasys wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat.</p> <p>Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert..</p>
Interferon alfa 2a Roferon® (L03AB04)	– Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis C bei <i>erwachsenen Patienten</i> , bei denen HCV-Antikörper oder HCVRNA und erhöhte Serumspiegel der Alaninaminotransferase (ALT) ohne Leberdekomensation vorliegen.

	<p>– Die Wirksamkeit von Interferon alfa-2a bei der Behandlung der Hepatitis C wird durch die Kombination mit Ribavirin erhöht. Rofe-ron-A sollte als Monotherapie nur bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin angewendet werden.</p>
<p>Ribaverin Rebetol® (J05AB04)</p>	<p>3-fach-Kombinationstherapie:</p> <p>Rebetol ist, in Kombination mit Boceprevir und Peginterferon alfa-2b, bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis- C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.</p> <p>Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Peginterferon alfa-2b und Boceprevir, wenn Rebetol in Kombination mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.</p> <p>Therapie mit zwei Arzneimitteln (Duale Therapie):</p> <p>Rebetol ist bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion bei Erwachsenen, Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen und darf nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Rebetol Monotherapie darf nicht angewendet werden.</p> <p>Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Interferon alfa-2b und Peginterferon alfa-2b, wenn Rebetol in Kombination mit diesen Arzneimitteln angewendet wird.</p> <p>Es liegen keine Informationen zur Sicherheit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Rebetol mit anderen Formen von Interferon (d. h. kein alfa-2b) vor.</p> <p><u>Naive Patienten</u></p> <p>Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter): Rebetol ist bestimmt für die</p> <ul style="list-style-type: none"> · 3-fach-Kombinationstherapie - in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Boceprevir zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis- C-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung. · Duale Therapie - in Kombination mit Interferon alfa-2b oder Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte Alanin-Aminotransferase- Werte (ALT-Werte) haben und die Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure(HCV-RNA)-positiv sind. · Duale Therapie - in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung einer CHC-Infektion bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder klinisch stabiler HIV-Co-Infektion (siehe Abschnitt 4.4). <p><u>Vorbehandelte Patienten</u></p> <p>Erwachsene Patienten: Rebetol ist bestimmt für die</p> <ul style="list-style-type: none"> · 3-fach-Kombinationstherapie - in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Boceprevir zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung. · Duale Therapie - in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine

	<p>vorangegangene Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>· Duale Therapie - in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon-alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben.</p>
<p>Peginterferon alfa 2b Pegintron® (L03AB10)</p>	<p>Erwachsene (3-fach-Kombinationstherapie):</p> <p>Pegintron ist, in Kombination mit Ribavirin und Boceprevir (3-fach-Kombinationstherapie), indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C(CHC)-Infektion vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.</p> <p>Bitte beachten Sie die Fachinformationen zu Ribavirin und Boceprevir, wenn Sie Pegintron in Kombination mit diesen Arzneimitteln anwenden.</p> <p>Erwachsene (Duale Therapie und Monotherapie):</p> <p>Pegintron ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit CHC, die Hepatitis-C-Virus-RNA(HCVRNA)-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind.</p> <p>Pegintron in Kombination mit Ribavirin (Duale Therapie) ist indiziert zur Behandlung der CHC-Infektion bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten, einschließlich Patienten, die klinisch stabil mit HIV co-infiziert sind, und bei erwachsenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) und Ribavirin oder auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.</p> <p>Die Interferon-Monotherapie, einschließlich Pegintron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.</p> <p>Bitte beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin, wenn Pegintron in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.</p>
<p>Interferon alfa 2b IntronA® (L03AB05)</p>	<p>Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden</p> <p>Erwachsene</p> <p>IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind.</p> <p>Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin</p> <p>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche</p> <p>IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.</p>

	<p>Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert. Es ist unklar, ob diese Wachstumshemmung reversibel ist. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden.</p>
<p>Ribaverin Ribaverin-ratiopharm® (J05AB04)</p>	<p>Ribavirin-ratiopharm ® ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV-Infektion) bei Erwachsenen und darf nur als Teil eines Kombinations- Dosierungsschemas mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden. Eine Ribavirin-ratiopharm ®-Monotherapie darf nicht angewendet werden.</p> <p>Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Ribavirin-ratiopharm ® mit anderen Formen von Interferon (d.h. kein alfa-2b) vor.</p> <p>Vorbehandelte Patienten Erwachsene</p> <p>Ribavirin-ratiopharm ® ist in Kombination mit Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon-alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben. Ribavirin-ratiopharm® ist indiziert in Kombination mit Peginterferon alfa-2b zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht angesprochen, bzw. einen Rückfall erlitten haben</p>
<p>Boceprevir Victrelis® (J05AE12)</p>	<p>Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben</p>
<p>Telaprevir Incivo® (J05AE11)</p>	<p>INCIVO ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die nicht vorbehandelt sind; - die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder)

Quellen: Fachinformationen; Angaben in der Lauer-Taxe

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Indikation für die Recherche:

In Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Die Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir sind für Patienten mit einer HIV – Koinfektion nicht zugelassen.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „chronische Hepatitis C“ durchgeführt. In die Rechercheergebnisse sind die Treffer des Auftrags 2012-B-031 und 2013-B-032, chronische Hepatitis C, Genotype 1 mit eingeflossen. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.06.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AdkÄ, AWMF, GIN, NGC, TRIP, NICE, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 394 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 209 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 51 Referenzen, in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen:

BOC: Boceprevir

BW: Body weight

CI: Confidence interval

HCV: Hepatitis C virus

HIV: Human immunodeficiency virus

IFN: Interferon

OR: Odds ratio

PegIFN: Peginterferon

PI: Protease Inhibitor

RBV: Ribavirin

RR: Relative risk

SVR: Sustained response rate

TVR: Telaprevir

<p>Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir. Berlin (Ger): G-BA; 2012.[14]</p> <p>Stand: 29.03.2012</p>	<p>Telaprevir</p> <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>Incivo® ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – die nicht vorbehandelt sind; – die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder). <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Peginterferon plus Ribavirin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p>b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1)</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Peginterferon plus Ribavirin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Telaprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.</p>
<p>Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir. [15]</p> <p>Stand: 01.03.2012</p>	<p>Boceprevir</p> <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>VictrelisR ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind</p> <p>oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (cHCV) Infektion (Genotyp 1)</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Peginterferon plus Ribavirin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p>b) In Kombination mit Peginterferon + Ribavirin gegenüber Peginterferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1)</p>

	<p>terferon + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit cHCV-Infektion (Genotyp 1)</p> <p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Peginterferon plus Ribavirin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon plus Ribavirin:</p> <p>Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir, Ausmaß nicht quantifizierbar.</p>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Brok et al. 2009: Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. [7]</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis März 2009. Der Anteil der Patienten mit Hepatitis-C-Virus-Genotyp 1 wurde in 8 Studien (Median 73%; range 40 bis 97%) berichtet. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: To assess the beneficial and harmful effects of ribavirin monotherapy for patients with chronic hepatitis C.</p> <p>Population: Patients with chronic hepatitis C</p> <p>Patienten: 657 Patienten</p> <p>Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ribavirin versus no intervention or placebo; • ribavirin versus interferon. <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u> Failure of serum (or plasma) sustained virological response, Liver-related morbidity plus all-cause mortality All adverse events</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Failure of end of treatment virological response, Failure of sustained biochemical response, Failure of end of treatment biochemical response, Failure of histological response, Quality of life</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 14 eingeschlossenen RCTs):</p> <p>Compared with placebo or no intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> • ribavirin had no significant effect on the sustained virological response (RD 0%, 95% CI -2% to 3%, five trials) or end of treatment virological response (RD 0% 95% CI -3% to 3%, ten trials). • Ribavirin had no significant effect on liver-related morbidity plus mortality (RD 0%, 95%CI -2%to 3%, 11 trials). • Ribavirin significantly increased the risk of adverse reactions, including anaemia. • Ribavirin significantly improved end of treatment biochemical and histological response but not the sustained biochemical response. • Ribavirin was significantly inferior to interferon regarding virological and biochemical responses (five trials) <p>Ribavirin versus interferon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compared with ribavirin, interferon significantly increased the number of
--	--

	<p>patients with an end of treatment virological response (RD 17%; 95% CI 7% to 27%, five trials), but not the number with sustained virological response (RD 13%; 95% CI -4% to 29%, two trials).</p> <ul style="list-style-type: none"> • No liver-related morbidity or mortality was reported in any trial. • Compared with ribavirin, interferon increased the number with end of treatment and sustained biochemical responses. • no significant difference in adverse events or treatment discontinuations between ribavirin and interferon. • None of the trials reported histological response or quality of life. <p><u>Fazit der Autoren:</u></p> <p>Ribavirin seems without beneficial effects on serum virological response and liver-related morbidity or mortality, and significantly increased the risk of adverse reactions. Ribavirin monotherapy seems significantly inferior to interferon monotherapy. The total number of included patients is small, and more trials are perhaps needed. The use of ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C cannot be recommended outside randomised trials.</p> <p>Anmerkungen FBMed:</p> <p>Der Anteil der Patienten mit Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1 wurde in acht Studien (Median 73%, von 40% auf 97%) berichtet.</p>
<p>Brok et al. 2010: Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. [6]</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis März 2009. Der Anteil der Patienten mit Hepatitis-C-Virus-Genotyp 1 wurde in 72 Studien (Median 61%; range 0 bis 100%) 61%) berichtet. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: To assess the beneficial and harmful effects of ribavirin and interferon combination therapy versus interferon monotherapy for chronic hepatitis C.</p> <p>Population: Patients with chronic hepatitis C.</p> <p>Patienten: 12,707 Patienten</p> <p>Vergleiche: Comparisons of any type, dose, or duration of ribavirin plus interferon alpha therapy versus interferon alpha monotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u> failure of serum (or plasma) sustained virological response (SVR); liver-related morbidity plus all-cause mortality; all adverse events</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> failure of end-of-treatment virological response; failure of histological response; quality of life.</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 83 eingeschlossenen RCTs):</p> <p>Failure of serum sustained virological response</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination therapy significantly reduced the number with failure of SVR when all patients were combined (RR 0.75, 95% CI 0.71 to 0.79; 67 trials) • Combination therapy had a significant effect on the response in subgroups of naive (RR 0.72, 95% CI 0.68 to 0.75; 25 trials, I² = 34%), relapsers (RR 0.62, 95% CI 0.54 to 0.70; 14 trials, I² = 57%), and non-

responders (RR 0.89, 95% CI 0.84 to 0.93; 22 trials, I² = 63%)

- Sensitivity analyses of trials with genotype 1 (RR 0.67, 95% CI 0.56 to 0.80, 7 trials) gave the same overall results showing that adding ribavirin significantly reduced the number with failure of SVR.

Liver-related morbidity plus all-cause mortality

- Few patients developed cirrhosis, hepatocellular carcinoma, or died
- On combination therapy the number of outcomes was 16 out of 7482 patients, and on monotherapy the number of outcomes was 29 out of 5225 patients.
- Combination therapy significantly reduced morbidity plus mortality (Peto OR 0.43, 95% CI 0.23 to 0.79, I² = 0%).
- The results were not significant for naive alone (Peto OR 0.55, 95% CI 0.20 to 1.55), relapsers alone (Peto OR 0.13, 95% CI 0.00 to 6.78), or non-responders alone (Peto OR 0.56, 95% CI 0.17 to 1.19).

Adverse events and reactions

- The most frequent adverse reaction was anaemia, which occurred in 727 out of 4448 patients (16%) on combination therapy and 43 out of 2944 (1%) on monotherapy (RR 9.45, 95% CI 7.42 to 12.05; 35 trials).
- Combination therapy significantly increased the risk of leukopenia (RR 3.42, 95% CI 1.38 to 8.49; 3 trials), but not neutropenia or thrombocytopenia.
- Combination therapy increased the risk of several dermatological adverse reactions, eg, dermatitis (RR 1.67, 95% CI 1.21 to 2.30; 3 trials), pruritus (RR 1.62, 95% CI 1.29 to 2.02; 18 trials), and rash (RR 1.74, 95% CI 1.17 to 2.61; 12 trials).
- Combination therapy also led to a significant increase in gastrointestinal adverse reactions (dyspepsia and anorexia or nausea), insomnia, and miscellaneous adverse events (cough, dyspnoea, and fatigue).

Failure of end-of-treatment virological response

- Combination therapy significantly reduced the number of patients with failure of virological response (RR 0.72, 95% CI 0.69 to 0.77; 78 trials).
- Combination therapy also had a significant effect on virological response of naive patients, relapsers, and non-responders individually.

Failure of histological response

- All post-treatment biopsies were performed between 3 to 12 months after the end of treatment. Combination therapy significantly reduced the number of patients with failure on both inflammation score (grading) (RR 0.84, 95% CI 0.77 to 0.91; 11 trials) and fibrosis score (staging) (RR 0.95, 95% CI 0.92 to 0.97; 9 trials).
- Combination therapy also had a significant effect on liver histology of naive patients, relapsers, and non-responders individually.

Quality of life

- Only one trial with 257 relapsers reported data on quality of life.
- Combination therapy had a significant beneficial effect on some subscales. These included scales on general health (MD 7.00, 95% CI 0.67 to 13.33), social functioning (MD 6.00, 95% CI 1.22 to 10.78), and mental health (MD 5.00, 95% CI 1.53 to 8.47).

Anmerkungen FBMed:

Subgruppenanalysen für „Failure of serum sustained virological response“ für Patienten mit Genotyp 1 Patienten wurden durchgeführt.

<p>Iorio et al. 2010: Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. [30]</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis Mai 2009. The mean proportion of patients with hepatitis C genotype 1 ranged from 44% to 78%. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion.</p> <p>Fragestellung: To assess the benefits and harms of antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with HIV.</p> <p>Population: Patients with chronic hepatitis C and stable HIV co-infection.</p> <p>Patienten: 2269 Patienten</p> <p>Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomised comparisons of peginterferon (any type, ie, alpha 2a or 2b) plus ribavirin versus peginterferon or interferon (any type, ie, alpha 2a or 2b) plus ribavirin • randomised comparisons of peginterferon plus ribavirin given for different doses or treatment durations <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u> Virologic response defined as loss of hepatitis C virus RNA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • at the end of treatment • at least six months after treatment (sustained virological response). <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Mortality; Progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) related illness; Hospitalisation; Histological response; Biochemical response (normalisation of transaminases); Level of CD4-positive T-Lymphocytes; Level of HIV RNA; All adverse events; Withdrawals and dropouts</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 14 eingeschlossenen RCTs):</p> <p><u>Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin:</u></p> <p>Virologic response defined as loss of hepatitis C virus RNA from the blood</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peginterferon plus ribavirin was more effective in achieving end of treatment and sustained virological response compared with interferon plus ribavirin (5 trials, 1340 patients). • the benefit of peginterferon plus ribavirin was seen irrespective of HCV genotype although patients with genotype 1 or 4 had lower response rates (27%) than patients with genotype 2 or 3 (56%). <p>➔ Peginterferon plus interferon increased the risk of achieving a sustained virological response for both subgroups (genotype 1 or 4 RR 3.36, 95% CI 2.33 to 4.86 and genotype 2 or 3 RR 1.70, 95% CI 1.36 to 2.12).</p> <p>Mortality</p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference was found between patients randomized to peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin (RR 1.27, 95% CI 0.49 to 3.30; Chi2 statistic = 0.35). <p>Adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • The most frequent adverse events were anaemia, flu-like symptoms, and depression • Fourteen per cent of patients randomised to peginterferon plus ribavirin
--	---

	<p>developed anaemia and 64% flu-like symptoms.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Both anaemia and flu-like symptoms occurred significantly more frequently among patients randomized to peginterferon plus ribavirin (RR 1.57, 95%CI 1.16 to 2.14 and RR 1.16, 95% CI 1.07 to 1.26, respectively). • The risk of depression was not significantly different in the two treatment groups (RR 0.97, 95% 0.80 to 1.17). <p>Withdrawals and dropouts</p> <ul style="list-style-type: none"> • The proportion of patients who dropped out or were withdrawn for any reason was significantly lower among patients randomized to peginterferon plus ribavirin compared with interferon plus ribavirin (30% and 36%; RR 0.82, 95% CI 0.71 to 0.96). <p>Other secondary outcome measures</p> <ul style="list-style-type: none"> • No data were available allowing analysis of the outcomes progression to AIDS, hospitalisation, biochemical response, level of CD4-positive lymphocytes, or levels of HIV RNA. <p><u>Peginterferon plus ribavirin versus peginterferon alone:</u></p> <p>Virologic response defined as loss of hepatitis C virus RNA from the blood</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peginterferon plus ribavirin was more effective in achieving end of treatment and sustained virological response compared with peginterferon (2 trials, 714 patients). • The proportion of patients with a sustained virological response was highest among patients randomised to peginterferon plus ribavirin (131 of 359), versus peginterferon alone (64 of 355, RR 2.03, 95% CI 1.57 to 2.63). • The difference was seen for patients with genotype 1 or 4 (RR 1.71, 95% CI 1.24 to 2.38) <p>Mortality</p> <ul style="list-style-type: none"> • Five deaths were reported in the two treatment groups (RR 1.00, 95% CI 0.29 to 3.41) <p>Histological response</p> <ul style="list-style-type: none"> • The number of patients with improved histology and paired liver biopsies was 77 of 135 (57%) in the peginterferon plus ribavirin group and 52 of 134 (39%) in the peginterferon group. <p>Adverse events, withdrawals, and dropouts</p> <ul style="list-style-type: none"> • In total, 113 patients randomised to peginterferon plus ribavirin and 129 patients randomised to peginterferon were lost to follow up (RR 0.86, 95% CI 0.71 to 1.05) • Six patients in both treatments groups became anaemic (RR 1.00, 95% CI 0.33 to 3.05). • No significant differences were seen in occurrence of flu-like symptoms (RR 2.40, 95% CI 0.35 to 16.58) or depression (RR 0.76, 95% CI 0.57 to 1.03). <p>Other secondary outcome measures</p> <ul style="list-style-type: none"> • No data were available for any of the remaining outcomes. <p><u>Fazit der Autoren:</u></p> <p>Peginterferon plus ribavirin may be considered a treatment for patients with chronic hepatitis C and stable HIV who have not received treatment for hep-</p>
--	---

	<p>atitis C as the intervention may clear the blood of HCV RNA. Supporting evidence comes mainly from the analysis of this non-validated surrogate outcome assessed in comparisons against other antiviral treatments. There is no evidence on treatment of patients who have relapsed or did not respond to previous therapy. Careful monitoring of adverse events is warranted.</p> <p>Anmerkungen FBMed:</p> <p>Subgruppenanalysen für die anhaltende virologische Ansprechrate der Patienten mit Genotyp 1 und 4 Patienten wurden durchgeführt.</p>
<p>Katz et al. 2012: Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 infected slow-responder adult patients. [31]</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis November 2011. The mean proportion of genotype 1 was 79.9% in the nine trials that reported the genotype. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: To compare the therapeutic benefits and harms of different antiviral regimens in patients with hepatitis C re-infected grafts after liver transplantation.</p> <p>Population: Patients with hepatitis C viral re-infection of the liver graft irrespective of age, cadaveric or living donor transplant, indication for liver transplantation, first or retransplantation, and the immunosuppressive therapy used.</p> <p>Patienten: 1369 Patienten</p> <p>Vergleiche: Peginterferon (alfa-2a or alfa-2b) and ribavirin for 72 weeks versus peginterferon (alfa-2a or alfa-2b) and ribavirin for 48 weeks</p> <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primäre Endpunkte:</u> Overall mortality; HCV-related mortality; Liver-related morbidity</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Number of participants with sustained virological response (SVR); Number of participants with end of treatment response (EOR); Number of participants who relapsed; Adherence to treatment; Reduction of treatment dose; Occurrence of adverse events</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 7 eingeschlossenen RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • None of the included trials mentioned primary outcomes. <p>Sustained virological response</p> <ul style="list-style-type: none"> • extension of the treatment period to 72 weeks increased the sustained virological response according to both definitions (71/217 (32.7%) versus 52/194 (26.8%); risk ratio (RR) 1.43, 95% CI 1.07 to 1.92, P = 0.02, I2 = 8%; and 265/499 (53.1%) versus 207/496 (41.7%); RR 1.27, 95% CI 1.07 to 1.50, P = 0.006, I2 = 38%), with a risk difference of 0.11 and calculated number needed to treat of nine.

	<p>End of treatment response and number of participants who experienced virological relapse after treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • The end of treatment response was not significantly different between the two treatment groups. • The number of participants who relapsed virologically was found to be lower in the groups that had been treated for 72 weeks using both definitions (27/84 (32.1%) versus 46/91 (50.5%); RR 0.59, 95% CI 0.40 to 0.86, P = 0.007, I2 = 18%, 3 trials; and 85/350 (24.3%) versus 146/353 (41.4%); RR 0.59, 95% CI 0.47, 0.73, P < 0.000001, I2 = 0%, 3 trials). <p>Adherence to treatment, reduction of treatment dose, and adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> • The length of treatment did not significantly affect the adherence (247/279 (88.5%) versus 252/274 (92.0%); RR 0.95, 95% CI 0.84 to 1.07, P = 0.42, I2 = 69%, 3 trials). • In the single trial that reported adverse events, no significant difference was seen between the two treatment groups. <p><u>Fazit der Autoren:</u></p> <p>This review demonstrates higher a proportion of sustained virological response after extension of treatment from 48 weeks to 72 weeks in HCV genotype 1 infected patients in whom HCV RNA was still detectable but decreased by ≥ 2 log after 12 weeks and became negative after 24 weeks of treatment, and in patients with detectable HCV RNA after four weeks of treatment with peginterferon plus ribavirin. The observed intervention effects can be caused by both systematic error (bias) and random errors (play of chance). There was no reporting on mortality and the reporting of clinical outcomes and adverse events was insufficient. More data are needed in order to recommend or reject the policy of extending the treatment period for slow responders.</p>
<p>Koretz et al., 2013</p> <p>Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C [32]</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To assess the benefits and harms of interferon monotherapy retreatment in chronic hepatitis C patients who are nonresponders and relapsers to previous interferon therapy.</p> <p>Systematische Literaturrecherche im Suchzeitraum bis 2012</p> <p>Vergleich: interferon monotherapy with no treatment</p> <p>Population: Patients with chronic Hep C, non-responder and relapsing</p> <p>Endpunkte: Mortality (all-cause and liver-related), Quality of life (however defined by authors), Adverse events</p> <p>Ergebnisse (7 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Based on all trials reporting the outcomes, no significant difference was observed in either all-cause mortality (78/843 (9.3%) versus 62/867 (7.2%); risk ratio (RR) 1.30, 95% confidence interval (CI) 0.95 to 1.79; 3 trials) or hepatic mortality (41/532 (7.7%) versus 40/552 (7.2%); RR 1.07, 95% CI 0.70 to 1.63; 2 trials); • When only the two trials at low risk of bias were combined, all-cause

mortality was significantly higher in the recipients of the pegylated interferon (78/828 (9.4%) versus 57/848 (6.7%); RR 1.41, 95% CI 1.02 to 1.96) although trial sequential analysis could not exclude the possibility of random error.

- There was less variceal bleeding in the recipients of the interferon (4/843 (0.5%) versus 18/867 (2.1%); RR 0.24, 95% CI 0.09 to 0.67; 3 trials), although again trial sequential analysis could not exclude the presence of a type I error and the effect could not be confirmed in a random-effects model meta-analysis.
- No significant differences were seen with regard to the development of ascites, encephalopathy, hepatocellular carcinoma, or the need for liver transplantation.
- The recipients of interferon had significantly more sustained viral responses (20/557 (3.6%) versus 1/579 (0.2%); RR 15.38, 95% CI 2.93 to 80.71; 4 trials) and a type I error was excluded by trial sequential analysis.

Fazit der Autoren

The clinical data were limited to patients with histologic evidence of severe fibrosis who were retreated with pegylated interferon. In this scenario, retreatment with interferon did not appear to provide significant clinical benefit and, when only the trials at low risk of bias were considered, retreatment for several years may even have increased all-cause mortality. Such treatment also produced adverse events. On the other hand, the treatment did result in improvement in some surrogate outcomes, namely sustained viral responses and histologic evidence of inflammation. Interferon monotherapy retreatment cannot be recommended for these patients. No clinical data are available for patients with less severe fibrosis. The sustained viral response cannot be used as a surrogate marker for hepatitis C treatment in this clinical setting with low sustained viral response rates and needs to be validated in others in which higher sustained viral response rates are reported.

Hinweis: Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1

<p>Alavian et al. 2011: Optimal Duration of Treatment for HCV Genotype 1 Infection in Slow Responders: A Meta-Analysis. [2]</p>	<p><i>Systematischer Review mit einer Metaanalyse zum Vergleich einer 72-Wochen vs. 48-Wochen anti-HCV Therapie mit Peg-Interferon und Ribavirin.</i> Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: Zusammenfassen der Ergebnisse von Studien, welche die optimale Behandlungsdauer für HCV-Patienten vom Genotyp 1-Infektion bei „slow responders“ beinhalten.</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Endpunkte: SVR-Rate Patienten: 1206 Patienten Ergebnisse (basierend auf 7 Studien (alles RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slow virological responders, welche die 72-wöchige Therapie erhielten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen SVR als Patienten, die die 48-wöchige Therapie erhielten [RR = 1.44 (95% CI, 1.20–1.73)] <p><i>Fazit der Autoren:</i> Die Meta-Analyse zeigte, dass die 72-wöchige Therapie mit Peginterferon und Ribavirin deutlich besser ist, als die Standard-48-wöchige Therapie in „slow responders“ mit HCV vom Genotyp 1-Infektion.</p>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2012: Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection. [10]</p>	<p>Health Canada recently approved boceprevir (Victrelis) and telaprevir (Incivek) for treatment of chronic hepatitis C, genotype 1 infection:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>for previously treated patients, adding a protease inhibitor (PI) to standard therapy with peginterferon alfa and ribavirin (PR) can triple the likelihood of treatment success</i> • <i>there are no head-to-head trials to provide guidance on where each drug should be positioned with respect to the other</i> <p><i>Das Expertenkomitee empfiehlt die Ergänzung der Standardtherapie (Ribavirin plus Peginterferon) mit Boceprevir oder Telaprevir, wenn folgende Kriterien gelten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>reduzierter Preis</i> • <i>nachweisbare Viruslast (level of Hep. C Virus detectable) in den letzten 6 Monaten</i> • <i>ein mittels Biopsie nachgewiesenes Fibrosestadium von F2, F3 oder F4</i> • <i>keine HIV- Ko-Infektion</i> • <i>nur eine Therapieoption (entweder 12 Wochen Telaprevir oder bis zu 44 Wochen Boceprevir)</i> <p><i>Bisher liegen lediglich umfassende Studien zum Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) vor (vgl. siehe Abbildung).</i></p>

For boceprevir:¹

Trial	SVR for Patients Treated with Boceprevir plus PR	SVR for Patients Treated with Placebo plus PR
SPRINT-2: Treatment-naive patients	63% to 66%	38%
RESPOND-2: Patients with a history of non-response or relapse on PR	59% to 66%	21%
Study 5685: Patients with a history of non-response or relapse on PR	64%	21%

PR = peginterferon alfa and ribavirin; SVR = sustained virologic response.

For telaprevir:²

Trial	SVR for Patients Treated with Telaprevir plus PR	SVR for Patients Treated with Placebo plus PR
ADVANCE: Treatment-naive patients	75%	44%
REALIZE: Treatment-experienced patients	64% to 66%	16%

PR = peginterferon alfa and ribavirin; SVR = sustained virologic response.

Chou et al. 2013: Comparative Effectiveness of Antiviral Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Adults: A Systematic Review. [13]

Systematischer Review mit Metaanalyse zum Vergleich der 2 Fach-Therapie und 3 Fach-Therapie. Alle Genotypen. The proportion of patients with HCV genotype-1 ranged from 44% to 78%

Fragestellung: To compare benefits and harms of antiviral regimens for chronic HCV infection in treatment-naive adults.

Suchzeitraum: 1947 bis August 2012

Endpunkte: SVR-Rate

Anzahl der Patienten: k.A.

Anzahl der Studien: 90 Studien

Ergebnisse:

- Dual therapy with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin was associated with a lower likelihood of SVR than was pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin (absolute difference, 8 percentage points [95% CI, 3 to 14 percentage points]) on the basis of 7 poor- to fair-quality trials.
- For genotype 1 infection, fair-quality trials found that triple therapy with pegylated interferon, ribavirin, and either boceprevir (2 trials) or telaprevir (4 trials) was associated with a higher likelihood of SVR than was dual therapy (absolute difference, 22 to 31 percentage points).
- Compared with dual therapy, boceprevir triple therapy increased risk for hematologic adverse events and telaprevir triple therapy increased risk for anemia and rash. A large well-designed cohort study and 18 smaller cohort studies found that an SVR after antiviral therapy was associated with lower risk for all-cause mortality than was no SVR.

Fazit der Autoren: SVR rates for genotype 1 infection are higher with triple therapy that includes a protease inhibitor than with standard dual therapy. Die SVR-Rate nach einer antiviralen Therapie scheint mit verbesserten klinischen Ergebnissen assoziiert.

Cooper et al. 2012: Boceprevir

Systematischer Review mit Metaanalyse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Boceprevir und Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon Alpha und Ribavirin. Keine Angaben zu Patienten mit einer HIV/HCV-

<p>and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2012; 8:105-130. [15]</p>	<p><i>Koinfektion zu entnehmen.</i></p> <p>Fragestellung: Das Ziel dieser Studie war es, die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Boceprevir und Telaprevir in einem indirekten Vergleich / Meta-Analyse zu untersuchen, wenn sie in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin verwendet werden.</p> <p>Suchzeitraum: von Beginn der jeweiligen DB bis Oktober 2011</p> <p>Endpunkte: <u>Primäre Endpunkte:</u> dauerhaftes virologisches Ansprechen, Rezidive und Therapieabbruch; <u>Sekundäre Endpunkte:</u> unerwünschte Ereignisse wie Anämie, Neutropenie, Ausschlag und Juckreiz</p> <p>Anzahl der Patienten: 5072 Patienten Anzahl der Studien: 10 Studien</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 10 Phase II- und III- Studien (alles RCTs), davon 4 zu BOC und 6 zu TVR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Im indirekten Vergleich ergaben sich weder für therapie-naive noch für vorbehandelte Patienten signifikante Unterschiede in Bezug auf die primären Endpunkte</i> • <i>Im direkten Vergleich ergaben sich signifikante Unterschiede für die Dreifachtherapie sowohl mit BOC als auch mit TVR versus Placebo+Ribavirin+PegIFN Alpha für therapie-naive als auch für vorbehandelte Patienten</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SVR naive Patienten: RR 1,91 [95%KI 1,65-2,21] ▪ SVR vorbehandelte Patienten: RR 3,09 [95%KI 2,24-4,28] ▪ Relapse naive Patienten: RR 0,24 [95%KI 0,06-1,0] ▪ Relapse vorbehandelte Patienten: RR 0,36 [95%KI 0,2-0,62] ▪ Therapieabbruch naive Patienten: RR 0,65 [95%KI 0,47-0,89] ▪ Therapieabbruch vorbehandelte Patienten: RR 0,54 [95%KI 0,45-0,65] • <i>TVR war häufiger assoziiert mit Ausschlag und Juckreiz; bei therapie-naiven Patienten traten unter BOC häufiger Neutropenien auf (RR 1,46 (95%KI 1,09-1,95))</i> <p><u>Fazit der Autoren:</u> Boceprevir und Telaprevir erscheinen vergleichbar in Bezug auf die anhaltende virologische Ansprechrate, Rückfall, oder Behandlungsabbruch für Patienten, welche mit der Standard-Dosis-Therapie und „response-guided“ Behandlungsdauer behandelt wurden.</p>
<p>Cure et al. 2012: Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naïve and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an</p>	<p>Systematischer Review zu Boceprevir und Telaprevir (ohne Meta-Analyse). Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: The objective of this study was to indirectly compare the efficacy of telaprevir and boceprevir combined with PR in achieving SVR in both treatment-naïve and experienced patients infected with G1 chronic HCV, using a Bayesian network meta-analysis framework.</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2000 bis Juli 2011</p>

<p>indirect comparison using Bayesian network meta-analysis.[16]</p>	<p>Anzahl der Patienten: k.A.</p> <p>Anzahl der Studien: 11 Studien</p> <p>Endpunkte: SVR- Rate (defined as undetectable HCV RNA level 24 weeks after the end of therapy)</p> <p>Anzahl der Patienten: 5318 Patienten</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien):</p> <p><i>Treatment-naive patients:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • for telaprevir (12 weeks+response guided treatment [RGT] 24/48 weeks PR) and boceprevir (24 weeks+RGT 28/48 weeks PR) versus PR were respectively 3.80 (2.78–5.22) and 2.99 (2.23–4.01). • The OR for telaprevir versus boceprevir was 1.42 (0.89–2.25), with a probability for telaprevir being more effective (P[OR41]) of 0.93. <p><i>Treatment-experienced patients:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OR of telaprevir (12 weeksp48 weeks PR) and boceprevir (32 weekspRGT 36/48 weeks PR) versus PR were respectively 13.11 (7.30–24.43) and 5.36 (2.90–10.30). • The OR for telaprevir versus boceprevir was 2.45 (1.02–5.80), with telaprevir having a probability of 0.98 of being more effective. <p><u>Fazit der Autoren:</u> In the absence of direct comparative head-to-head studies between telaprevir and boceprevir for the treatment of chronic HCV genotype 1 patients, an indirect comparison based on Bayesian network meta-analysis suggests better efficacy for telaprevir than boceprevir in both treatment-naive and treatmentexperienced patients.</p>
<p>Dang et al. 2012: Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. [17]</p>	<p>Systematischer Review zu Telaprevir (ohne Meta-Analyse). Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: We assessed its antiviral efficiency in untreated patients and in patients who did not have an SVR to previous therapy in order to identify an optimal regimen for each type of patient.</p> <p>Suchzeitraum: Bis September 2010</p> <p>Anzahl der Patienten: k.A.</p> <p>Anzahl der Studien: 5 Studien</p> <p>Endpunkte: <u>Primäre Endpunkte:</u> SVR-Rate, end of treatment response (ETR); <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Unerwünschte Ereignisse und Behandlungsabbruch</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall analysis revealed a significant effect of telaprevir in both naive patients (RR, 1.32; 95% CI, 1.08-1.60) and previously failed treated patients ($p<0.0001$).

	<ul style="list-style-type: none"> • Monotherapy and double therapy seemed to show no effect in naive patients. • Triple therapy followed with PegIFN-2a plus ribavirin seemed to be effective in both naive patients and previously failed treated patients. • Telaprevir was associated with a significantly higher incidence of serious adverse events (RR, 1.45; 95% CI, 1.00-2.10) and with discontinuation (RR, 2.23; 95% CI, 1.40-3.55) because of adverse events. • In naive patients, relapsers and non-responders, the regimen of telaprevir/PegIFN-2a/ribavirin for 12 weeks followed by PegIFN-2a/ribavirin for 12 weeks (T12PR24) was the optimal regimen regarding to efficiency and duration. <p><u>Fazit der Autoren:</u> Telaprevir combined with PegIFN-2a plus ribavirin may improve sustained response in genotype 1 chronic hepatitis C. Regimen T12PR24 may be the best regimen in this respect. New randomized controlled trials are required to confirm this meta-analysis.</p>
<p>Gevers et al. 2011:</p> <p>Treatment extension benefits HCV genotype 1 patients without rapid virological response: a systematic review. [22]</p>	<p>Systematischer Review ohne Meta-Analyse zur Behandlungsdauer. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: The purpose of this systematic review is to evaluate different treatment duration regimes on achieving SVR and to make an evidence-based recommendation on the optimal length of treatment for HCV genotype 1 patients.</p> <p>Anzahl der Patienten: 1267 Patienten</p> <p>Suchzeitraum: 2000 bis März 2010</p> <p>Anzahl der Studien: 5 Studien</p> <p>Endpunkte: <u>Primäre Endpunkte:</u> SVR-Rate, (ETR); <u>Sekundäre Endpunkte:</u> end of treatment response (EOT)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the RCT that randomised at absence of rapid virological response (RVR), SVR was significantly higher in the extended treatment arm (57 vs 42%, p=0.02) with an RR of 1.35 (95% CI 1.04 to 1.75). • This tendency was also observed in the studies that randomised at slow response (44 vs 35%), although no longer statistically significantly different. <p><u>Fazit der Autoren:</u> Prolonged 72-week treatment should be considered in HCV genotype 1 patients without RVR at week 4, as this increased SVR.</p>
<p>Gu et al. 2012:</p> <p>Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse zu Telaprevir. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: To assess the beneficial and harmful effects of telaprevir for patients with genotype 1 chronic hepatitis C.</p>

<p>meta-analysis. [26]</p>	<p>Suchzeitraum: 1980 bis Mai 2012</p> <p>Anzahl der Patienten: k.A.</p> <p>Anzahl der Studien: 6 Studien</p> <p>Endpunkte: <u>Primäre Endpunkte:</u> SVR-Rate, virologic response at the end of treatment; <u>Sekundäre Endpunkte:</u> relapse rate, severe adverse events, treatment discontinuations, commonly reported adverse events, including anemia, neutropenia, rash and pruritus.</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin seemed to show a significant effect on sustained virologic response, virologic response at the end of treatment and relapse rate in naive patients and previously unsuccessfully treated patients, except T12PR12 which seemed without beneficial effect on: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sustained virologic response: OR=1.41; 95% CI 0.83 to 2.40) ○ relapse rate (Odds Ratio OR=1.55; 95% CI 0.71 to 3.36) in naive patients. • It also was associated with a significantly higher incidence of severe: <ul style="list-style-type: none"> ○ adverse events OR=2.15, 95% CI1.29 to 3.58) ○ treatment discontinuation OR=4.79, 95% CI1.72 to 13.37) because of adverse events in previously unsuccessfully treated patients, but not in naive patients. <p><u>Fazit der Autoren:</u> Telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin has been recommended as option for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. It has been considered as effective to improve viral response and reduce relapse rate in patient who suffer genotype 1 chronic hepatitis C. However, the treatment should be monitored carefully as it may cause some severe adverse events. For further confirmation of its treatment effect and clarify its possible adverse events, more randomized clinical trials need to be carried out.</p>
<p>Hartwell et al. 2011: Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. [27]</p>	<p>Systematischer Review ohne Meta-Analyse zu Telaprevir. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion.</p> <p>Fragestellung: To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) in three specific patient subgroups affected by recent licence changes: those eligible for shortened treatment courses [i.e. those with low viral load (LVL) and who attained a rapid virological response (RVR) at 4 weeks of treatment], those eligible for re-treatment following previous non-response or relapse, and those co-infected with human immunodeficiency virus (HIV).</p> <p>Suchzeitraum: Bis Oktober 2009</p> <p>Endpunkte: sustained virological response (SVR), relapse rate and adverse events</p> <p>Anzahl der Patienten: k.A.</p>

	<p>Anzahl der Studien: 4 Studien</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 6 RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • All six included RCTs were in patients who were eligible for shortened treatment duration. • No RCTs comparing peginterferon alfa with or without ribavirin with BSC were identified for the HCV/HIV co-infection or re-treatment patient groups. • In the subgroup of patients who achieved an RVR and had LVL at baseline, SVR rates were comparable (i.e. no statistically significant differences) between groups who received the standard duration of treatment and those who received shortened courses, for both genotype 1 and genotypes 2 and 3. This implies that this patient group can receive shortened courses of peginterferon combination therapy without compromising SVR rates. • For both genotype 1 and genotype 2 and 3 patients, there were no statistically significant differences in rates of RVR between treatment groups who received the standard duration of treatment and those who received shortened courses. Rates of RVR in genotype 2/3 patients were observed to be generally higher than in genotype 1 patients. • Relapse rates in the subgroup of patients with LVL and RVR (one trial) were low and not significantly different between those treated for 24 versus 48 weeks. • Treatment for 24 weeks resulted in a significantly lower biochemical response rate (reduction of ALT to normal levels) and histological response rate than 48 weeks of treatment in one trial of genotype 1 patients. Shortening the treatment duration had no effect on biochemical response in one trial of genotype 2/3 patients. Rates of biochemical and histological response should be treated with caution, as the results relate only to those patients with available data and rates were not reported in the subgroup of patients with LVL and RVR. • Adverse events were presented for treatment groups as a whole and the reporting of statistical tests varied. However, the most frequently occurring adverse events were similar across all the trials and included flu-like symptoms, insomnia, anorexia, dermatological symptoms and alopecia. • There was a trend for a lower incidence of adverse events in patients who were treated for a shorter duration (three trials), although statistically they were comparable between treatment arms. The incidence of dose discontinuations was significantly lower in those receiving a shortened treatment regimen in one trial. <p><u>Fazit der Autoren:</u> The clinical trial evidence indicates that patients may be successfully treated with a shorter course of peginterferon combination therapy without compromising the likelihood of achieving an SVR.</p>
<p>Parikh et al. 2011: Extended treatment duration for treatment naive chronic hepatitis C genotype 1 late viral responders: a meta-analysis comparing 48</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse zum Vergleich einer 48-Wochen vs. 72-Wochen Therapie mit Peg-Interferon+Ribavirin. 5 RCTs in die Analyse eingeschlossen. Keine Angaben zu Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion zu entnehmen.</p> <p>Fragestellung: In this study, we undertook a systematic review of the literature and performed a metaanalysis to compare 72 weeks of treatment to the standard duration of 48 weeks in HCV genotype I patients with LVR.</p>

<p>weeks vs 72 weeks of pegylated interferon and ribavirin. J Viral Hepat 2011; 18 (4): e99-103.[40]</p>	<p>Suchzeitraum: 2004 bis 2010</p> <p>Anzahl der Patienten: k.A.</p> <p>Anzahl der Studien: 5 Studien</p> <p>Endpunkte: End of Treatment Response, sustained virological response (SVR), Rückfallraten</p> <p>Patienten: k.A.</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • End of Treatment Response [Response bei Behandlungsende]: kein stat. sign. Unterschied • SVR: 25% für 48 Wochen vs. 32% für 72 Wochen mit einem OR 1,67 (1,16–2,40) und p=0,006, I²=0%. • Rückfallraten: 55% für 48 Wochen vs. 35% für 72 Wochen mit einem OR 0,39 (0,25-0,61) und p<0,0001, I²=0%. <p><u>Fazit der Autoren:</u> „Extending the treatment duration from 48 to 72 weeks in genotype 1 infected patients with late virological response improves SVR. Thus, therapy extension in genotype 1 late viral responders (LVR) may be a consideration to improve treatment response; however, the proportion of patients with LVR that might benefit from 72-week therapy appears to be small.”</p>
<p>Singal et al. 2010: Meta-analysis: re-treatment of genotype I hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32 (8): 969-83.[43]</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse zur Retherapie der Non-responder und Rückfälle nach Peg-Interferon+Ribavirin. 18 RCTs in die Analyse eingeschlossen. Keine Angaben zu Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion zu entnehmen.</p> <p>Fragestellung: To quantify sustained virological response (SVR) rates with different re-treatment regimens through meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).</p> <p>Suchzeitraum: 1997 bis September 2008</p> <p>Endpunkte: SVR-Rate</p> <p>Anzahl der Patienten: k.A.</p> <p>Anzahl der Studien: 10 Studien</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 10 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Non-Respondern: Verbesserung des SVR mit RR 1,49 (95% KI: 1,09–2,04) durch hochdosierte Re-therapie mit Peg-Interferon im Vergleich zur Standard Peg-Interferon Therapie. SVR in den meisten Studien unter 18 %. • Bei Rückfällen: Verbesserung des SVR mit RR 1,57 (95% KI: 1,16–2,14) durch hochdosierte Retherapie mit Peg-Interferon oder verlängerte CIFN-Therapie im Vergleich zur Standard Peg-Interferon Therapie. SVR bei 43-69%. <p><u>Fazit der Autoren:</u> “In genotype 1 HCV treatment failure patients who received combination therapy, re-treatment with high-dose PEG-IFN combi-</p>

	<p>nation therapy is superior to re-treatment with standard combination therapy, although SVR rates are variable for nonresponders ($\leq 18\%$) and relapsers (43–69%). Re-treatment may be appropriate for selected patients, especially relapsers and individuals with bridging fibrosis or compensated cirrhosis.”</p>
<p>Singal et al. 2011: Peginterferon alfa-2a is superior to peginterferon alfa-2b in the treatment of naive patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Dig Dis Sci 2011; 56 (8): 2221-6. [44]</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse zum Vergleich von Peg-Interferon Alpha-2a vs. Alpha-2b. 9 RCTs eingeschlossen. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: To quantify sustained virological response (SVR) rates with different re-treatment regimens through meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Endpunkte: SVR rates</p> <p>Patienten: 3,546 Patienten</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR stat. sign. höher bei Peg-Interferon Alpha-2a mit OR 1,36 (1,07–1,73), $p = 0,01$. <p><u>Fazit der Autoren:</u> “PEGIFN alfa-2a has superior efficacy with higher SVR as compared to PEGIFN alfa-2b in treatment naive HCV-infected patients. The safety profile of the two types of PEGIFN was similar.”</p> <p>Anmerkungen FBMed:</p> <p>Analyse auf Studien beschränkt, die nur therapienaive Patienten enthalten.</p> <p>“Because the response rate in patients who are previous non-responders to HCV treatment and those with human immunodeficiency virus (HIV) co-infection are substantially different compared to treatment-naive patients we restricted our analysis to studies that included only patients who were naïve to HCV treatment.”</p>
<p>Sitole et al. 2013: Telaprevir Versus Boceprevir in Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Data From Phase II and III Trials. [45]</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse zu Teleprevir. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: This meta-analysis compared 24- and 48- week sustained viral responses (SVR) and drug-related adverse events (AEs) between telaprevir and boceprevir triple-therapy regimens in the treatment of chronic HCV infection.</p> <p>Suchzeitraum: 1995 bis Oktober 2012</p>

	<p>Endpunkte: SVR-Rate, AEs ((anemia, diarrhea, nausea, pruritis, and rash), discontinuations,</p> <p>Patienten: k.A.</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 8 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • With telaprevir, the ORs (95% CI) for SVR at 24 weeks in treatment-naive and treatment-experienced patients were 3.31 (2.27– 4.82; $P < 0.0001$) and 4.21 (1.83–9.72; $P < 0.001$), respectively. • Telaprevir triple therapy did not result in more drug related discontinuations but did cause additional rash, pruritis, and anemia. • With boceprevir, the ORs (95% CI) were improved in both treatment-naive and treatment experienced patients (3.55 [2.66-4.56; $P < 0.0001$] and 7.34 [3.92–13.9; $P < 0.0001$]), but with more treatment-related anemia and dysgeusia. <p><u>Fazit der Autoren:</u> Based on the findings from this metaanalysis, telaprevir or boceprevir combined with Peg-IFN + RBV had favorable short-term data on SVR while resulting in more drug-related AEs. Extended follow-up is required to determine whether these agents offer a reduction in the risk for chronic hepatitis C genotype 1–related mortality and/or hospitalization.</p>
<p>Smith et al. Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. Ann Pharmacother 2011; 45 (5): 639-48 [47]</p>	<p>Review zu Telaprevir. Einzelne deskriptive Darstellung der verfügbaren Studien der Phasen I bis III. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: To review the use of telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C.</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis Januar 2011</p> <p>Endpunkte: SVR rates</p> <p>Patienten: k.A.</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Telaprevir has activity against HCV genotype 1 infection in vitro and in vivo, but monotherapy results in rapid viral resistance. • In 3 Phase 2 and 3 Phase 3 randomized placebo-controlled trials, 12 weeks of telaprevir, along with varying durations of ribavirin treatment, induced higher sustained virologic response (SVR) compared with ribavirin alone. • SVR was approximately 70% in treatment-naïve patients, 50-60% for patients in whom • SVR had not occurred with prior ribavirin treatment, and 40-45% of those who received ribavirin alone. • There was a high incidence of maculopapular rash (52% in 1 trial) and anemia (27% in 1 trial) in telaprevir-treated patients. • The average dropout rate in Phase 3 trials as a result of adverse effects was 13%. <p><u>Fazit der Autoren:</u> “Twelve weeks of telaprevir with concomitant ribavirin</p>

	<p>treatment increases SVR for treatment-naïve and non-naïve patients with genotype 1 chronic HCV compared to 48 weeks of ribavirin treatment. Telaprevir may shorten the length of ribavirin therapy for some patients with extended rapid viral response, but viral mutations, adverse effects, and a high dropout rate may reduce the SVR see in clinical practice.”</p>
<p>Wilby et al. 2012: Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. Can J Gastroenterol 2012; 26 (4): 205-10.[49]</p>	<p>Systematischer Review zu Boceprevir und Telaprevir (ohne Meta-Analyse). All HCV genotypes and patient populations were included.</p> <p>Fragestellung: To summarize and evaluate the published literature pertaining to boceprevir and telaprevir, and to provide clinicians with suggestions for use in patients with chronic hepatitis C infection.</p> <p>Suchzeitraum: bis September 2011</p> <p>Patienten: k.A.</p> <p>Ergebnisse</p> <p>Der Review enthält eine deskriptive Beschreibung von 4 Phase III Studien (je 2 RCTs für Boceprevir (SPRINT-2, RESPOND-2) und 2 für Telaprevir (ADVANCE, REALIZE), die bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden.</p> <p><u>Fazit der Autoren:</u> Boceprevir and telaprevir will revolutionize the management of hepatitis C genotype 1 patients and will most likely decrease the burden of end-stage disease worldwide. However, current clinical limitations include establishing appropriate and cost-effective treatment durations, and use in special populations such as transplant patients and patients coinfecting with HIV. Future research will need to clarify these clinical obstacles to clearly define the role of these agents in hepatitis C management.</p>

Systematische Reviews

Hinweis: Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 4 (je nach Darstellung Studienergebnisse auch andere Genotypen mit extrahiert)

<p>Bota et al. 2011:</p> <p>Response to Standard of Care Antiviral Treatment in Patients with HCV Liver Cirrhosis – a Systematic Review. [5]</p>	<p>Systematischer Review zu Pegylated Interferon alpha 2a, Pegylated Interferon alpha 2b und Ribavirin. Keine Angaben zu Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion zu entnehmen.</p> <p>Fragestellung: The aim of this study was to establish the sustained virological response (SVR) rates in HCV patients with liver cirrhosis treated with standard of care therapy (Pegylated Interferon and Ribavirin for 48 weeks in genotypes 1 and 4 and 24 weeks in genotypes 2 and 3).</p> <p>Suchzeitraum: Bis Februar 2011</p> <p>Endpunkte: SVR-Rate Patienten: 1,149 Patienten Ergebnisse (basierend auf 11 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • The overall SVR rate was 33.3% (95%CI-confidence interval=30.6-36.2%). • SVR was significantly higher in patients with genotypes 2 and 3 (422 patients) as compared to those with genotypes 1 and 4 (692 patients): 55.4% (95%CI=50.7-60.1) versus 21.7% (95%CI=18.7-25), p<0.0001. <p><u>Fazit der Autoren:</u> The overall SVR rate in cirrhotic patients treated with standard of care therapy is 33.3%, but lower in cases affected by genotypes 1 and 4 (21.6%) which makes them a priority regarding the development of more potent drugs for effective treatment.</p>
<p>Chan et al. 2009:</p> <p>The utility of therapeutic drug monitoring for ribavirin in patients with chronic hepatitis C--a critical review [11]</p>	<p>Review der die Studien, die Ribavirin-Konzentration oder die Dosis und das Ansprechen auf die Behandlung gemessen haben wurden eingeschlossen. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion.</p> <p>Fragestellung: To evaluate the utility of therapeutic drug monitoring (TDM) for ribavirin in chronic hepatitis C.</p> <p>Suchzeitraum: Beginn der jeweiligen DB bis Juni 2009</p> <p>Endpunkte: Rate of SVR achievement Patienten: k.A.</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 12 Studien für Hepatitis C–HIV Koinfektion) <u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The reported rate of SVR achievement with combination therapy in this patient group is 17–29% for genotypes 1 and 4. • In addition, these patients are also on concomitant antiretroviral therapy that may be involved in pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions. As a result, it is paramount that HCV infection be adequately treated. • Attempts have been made to discern correlations between ribavirin and virologic response and toxicity in coinfecting patients to help in optimizing treatment. • There is evidence that an opposite effect is seen in HCV–HIV coinfecting

	<p>patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Furthermore, although several trials showed a dose–response relationship, one study demonstrated no correlation between ribavirin dose and virologic response. <p><u>Fazit der Autoren:</u> There is conflicting evidence about the existence of a correlation between ribavirin concentrations and virologic response or development of toxicity. This inconsistent evidence, coupled with the currently employed effective strategies that maximize sustained virologic response and minimize development of anemia, precludes the utility of TDM for ribavirin.</p>						
<p>Glud et al. 2009: Peginterferon Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Patients With Human Immunodeficiency Virus. [25]</p>	<p>Systematischer Review zu Peginterferon plus Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und HIV-Koinfektion. The mean proportion of patients with hepatitis C genotype 1 ranged from 44 to 78 % .</p> <p>Fragestellung: The aim of this study was to assess the effects of peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus (HIV).</p> <p>Suchzeitraum: bis Juli 2008 Patienten: k.A.</p> <p>Endpunkte: <u>Primäre Endpunkte:</u> virological response; <u>Sekundäre Endpunkte:</u> mortality (all cause), improvement in histology, losses to follow-up, and adverse events</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien):</p> <p><u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The patients included had chronic hepatitis C and stable HIV and were not previously treated with interferon or ribavirin (treatment naive). • The treatment duration ranged from 24 to 48 weeks. • Peginterferon plus ribavirin increased the proportion of patients with an end-of-treatment or sustained virological response compared with interferon plus ribavirin or peginterferon alone. • In subgroup analyses of trials comparing peginterferon plus ribavirin with interferon plus ribavirin, the proportion with a sustained virological response was 26 % (109 of 423) for patients with genotype 1 or 4 and 57 %. • Several adverse events occurred, including fatal lactic acidosis and liver failure, but there were no significant differences in mortality rates between treatment groups. <p>Subgroup meta-analyses of randomized trials on patients with HIV and hepatitis C genotype 1 or 4</p> <table border="1" data-bbox="443 1823 1366 2020"> <tr> <td colspan="2">End-of-treatment virological response</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>Peginterferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin</i></td> </tr> <tr> <td>Genotype 1 or 4</td> <td>147 / 423 (35 %) vs. 37 / 419 (9 %); RR 3.92</td> </tr> </table>	End-of-treatment virological response		<i>Peginterferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin</i>		Genotype 1 or 4	147 / 423 (35 %) vs. 37 / 419 (9 %); RR 3.92
End-of-treatment virological response							
<i>Peginterferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin</i>							
Genotype 1 or 4	147 / 423 (35 %) vs. 37 / 419 (9 %); RR 3.92						

		(2.82 – 5.47); $_2 = 0.27$; $I_2 = 23\%$
	Peginterferon plus ribavirin vs. peginterferon	
	Genotype 1 or 4	73 / 213 (34 %) vs. 42 / 209 (20 %); RR 1.71 (1.24 – 2.38); $_2 = 0.40$; $I_2 = 0\%$
	Sustained virological response	
	<i>Peginterferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin</i>	
	Genotype 1 or 4	109 / 423 (26 %) vs. 32 / 419 (76 %); RR 3.36 (2.33 – 4.86); $_2 = 0.78$; $I_2 = 0\%$
	Peginterferon plus ribavirin vs. peginterferon	
	Genotype 1 or 4	55 / 213 (26 %) vs. 27 / 209 (13 %); RR 2.01 (1.33 – 3.05); $_2 = 0.47$; $I_2 = 0\%$
	<p><u>Fazit der Autoren:</u> Peginterferon plus ribavirin may be considered for treatment-naive patients with HIV and chronic hepatitis C. Adverse events should be monitored carefully.</p>	
<p>Marcellin et al. 2012: Safety profile of standard- vs. high-dose peginterferon alfa-2a plus standard-dose ribavirin in HCV genotype 1/4 patients:</p> <p>pooled analysis from 5 randomized studies. [35]</p>	<p>Retrospective Analyse gepoolter Daten von 5 RCTs zur Behandlung von Patienten mit HCV vom Genotyp 1 und 4. Patienten mit einer HIV/HCV-Koinfektion wurden ausgeschlossen.</p> <p>Fragestellung: This analysis examines the safety profile of standard- versus high-dose peginterferon alfa-2a.</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Endpunkte: adverse events, treatment discontinuations</p> <p>Patienten: 2,940 Patienten</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 5 RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • In standard and high-dose groups, similar frequencies of serious adverse events (SAEs, 3.2 and 4.2%, respectively) and treatment discontinuations for safety reasons (2.8 and 2.9%) were reported. • More patients reported weight decrease as an adverse event (AE) in the 360 µg/week group (7.7 vs.3.3%). • Significant ($p < 0.05$) independent predictors for discontinuation due to safety were older age, male gender, lower albumin and low neutrophil count, but not the starting dose of peginterferon alfa-2a. • Although more laboratory abnormalities were reported in patients receiving high-dose peginterferon alfa-2a, this was not reflected in AEs or discontinuations, suggesting these are adequately managed by dose modification. <p><u>Fazit der Autoren:</u> High-dose peginterferon alfa-2a for 12 weeks does not significantly increase the incidence of SAEs or discontinuations for safety reasons, beyond that of a standard dose regimen.</p>	

Hinweis: Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 2 und 3 (je nach Darstellung Studienergebnisse auch andere Genotypen mit extrahiert)

<p>Andriulli , 2008</p> <p>Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis [3]</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>To report sustained virological response (SVR) rates for HCV-2 and HCV-3 infection.</p> <p><i>Systematische Literaturrecherche im Suchzeitraum 2001-2007</i></p> <p>Population <i>Pat mit Genotyp 2 und 3 (Ko-infektionen mit HIV wurden ausgeschlossen)</i></p> <p>Anzahl der Patienten: 2275 Patienten</p> <p><i>Endpunkte: SVR</i></p> <p>Ergebnisse</p> <p>SVR nach 24 Wochen Behandlung (8 Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR rates were 74% and 68%, respectively, for HCV-2 and HCV-3 genotype patients. • Among high viraemics, SVR rate in HCV-2 infection (75%) differed from the 58% value in HCV-3 infection. • Among low viraemic patients, respective rates were 79% and 75%. <p>SVT nach rapid virological response (RVR) (4 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In RVR patients treated for 12–16 or 24 weeks, SVR rates in HCV- 2 infection were 83% and 84%, respectively, and in HCV-3 infection 84% and 86%. • In patients without RVR treated for 24 weeks, SVR was higher in HCV-2, with a 17.8% weighted difference. <p>Fazit der Autoren</p> <p>Twenty-four weeks of therapy should remain standard duration for HCV-2 and low viraemic HCV-3 patients. In RVR patients, HCV-3 patients respond to short-treatment as well as HCV-2 patients, irrespective of basal viraemia. Patients without RVR may need longer treatment than the recommended 24 weeks.</p>
<p>Hartwell, 2009</p> <p>Pegylated and non-pegylated interferon-alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatic</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The aim of this systematic review was to assess the clinical effectiveness of pegylated (PEG) and non-pegylated interferon (IFN) alfa and ribavirin (RBV) for the treatment of adults with histologically mild HCV.</p> <p><i>Systematische Literaturrecherche im Suchzeitraum bis 2007</i></p> <p>Vergleich</p> <p>Therapien: IFN (2a or 2b) + RBV vs PEG (2a or 2b) + RBV oder Monotherapie PEG, wenn RBV nicht möglich ist</p>

<p>tis C: a systematic review and meta-analysis [28]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Studies were included comparing the different drugs with placebo, each other, or best supportive care. <p>Population <i>Patients with mild HCV</i> <i>(1 Studien mit Patienten mit HIV Ko-infektionen; Überwiegend wurden therapienaive Patienten eingeschlossen)</i> Anzahl der Patienten: 2,776 Anzahl der Studien: 10 Studien Endpunkte: SVR</p> <p>Ergebnisse (10 Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment with PEG + RBV combination therapy resulted in significantly higher sustained virological response (SVR) rates than treatment with IFN + RBV combination therapy. • Treatment for 48 weeks with PEG + RBV was significantly more effective than the same treatment for 24 weeks. • Significantly higher SVR rates were seen with IFN + RBV compared with either IFN monotherapy or no treatment. • Five IFN trials reported significantly higher SVR rates with IFN + RBV (range, 33–69 percent) compared with either IFN monotherapy (range, 18–23 percent) or no treatment (zero response). • A total of 460 participants were enrolled in the four trials included in the meta-analysis comparing IFN + RBV with IFN monotherapy or IFN + placebo. The relative risk (RR) of not experiencing an SVR was 0.59 (95 percent CI, 0.51 – 0.69) and was statistically significant ($p < .00001$). Heterogeneity was not statistically significant ($p = .29$) and the I^2 value was 20.7 percent. <p>SVR by Genotype</p> <ul style="list-style-type: none"> • SVR rates according to genotype were reported by all the included studies with broadly similar results. It should be noted that reporting of genotype groups was not consistent across trials making comparisons difficult, and few trials reported within-group comparisons. • SVRs were higher for patients with the more favorable genotypes (i.e., genotypes 2 and 3, commonly labeled as “non-1”) compared with genotype 1, irrespective of treatment. • In two of the PEG trials, between-group comparisons showed that patients with genotype 1 treated for 48 weeks had significantly higher response rates than patients on the same therapy for 24 weeks. • Treatment duration did not have a significant effect on virologic response for patients with genotype 2 or 3 for either of these PEG trials. <p>Fazit der Autoren</p> <p>Patients with histologically mild HCV can be successfully treated with both PEG and IFN combination therapy, and response rates are broadly comparable with those achieved in patients with advanced disease. Treating patients in the early milder stages of HCV is, therefore, a clinically effective option.</p>
	<p>Fragestellung:</p>

<p>Slavenburg, 2009</p> <p>Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis [46]</p>	<p>The purpose of this study is to systematically analyse all randomized controlled trials (RCTs) that compare short (12-16 weeks) versus standard (24 weeks) duration in HCV genotypes 2 and 3, in order to assess the relative efficacy of each arm.</p> <p>Systematische Literaturrecherche im Suchzeitraum 2000-2008</p> <p>Population Pat. mit HepC Typ 2 + 3 Anzahl der Patienten: k.A. Anzahl der Studien: 8 Studien</p> <p><i>Vergleich: standard pegylated interferon and ribavirin combination therapy in HCV genotypes 2 and 3 patients and compared short (12-16 weeks) with standard (24 weeks) treatment duration. (Pat. Mit HIV-Koinfektion wurden nicht eingeschlossen.)</i></p> <p>Endpunkte: SVR</p> <p>Ergebnisse (8 Studien, n=2786):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-analyses were carried out on SVR data from three studies randomized at baseline and five studies randomized at rapid virological response (RVR) to either 12-16 weeks or a 24-week course. • Pooled SVR data were higher in standard treatment in RCTs that randomized at baseline, with a relative risk (RR) of 0.88 (95% confidence interval [CI] 0.76-1.01). • The pooled proportion of SVR rates of RCTs that randomized at RVR were similar in the short treatment group (82%) as in the standard treatment (83%), with the pooled effect given by a RR of 1.00 (95% CI 0.92-1.09) <p>Fazit der Autoren <i>In conclusion, this study shows that for HCV genotype 2 and 3 patients achieving RVR at week 4, the efficacy of a shorter (12-16 weeks) treatment with pegylated interferon and ribavirin is not different from 24 weeks. Patients who do not achieve RVR at week 4 should receive at least 24 weeks of treatment.</i></p>
---	---

Hinweis: Behandlung der chronischen Hepatitis C alle Genotypen (d.h. keine Differenzierung)

<p>Awad et al., 2010</p> <p>Peginterferon alpha-2a Is Associated with Higher Sustained Virological Response than Peginterferon alpha-2b in Chronic Hepatitis C: Systematic Review of Randomized Trials [4]</p>	<p>Systematischer Review zu Peginterferon alpha-2a im Vergleich zu Peginterferon alpha-2b</p> <p>Fragestellung: We conducted a Cochrane systematic review to identify, assess, and collectively analyze all RCTs that would add to the body of evidence and strengthen inferences about which form of peginterferon may work best.</p> <p>Suchzeitraum: systematische Literaturrecherche bis Juli 2009</p> <p>Population: alle Hepatitis C Genotypen (Eine Studie mit vorbehandelten Patienten, eine Studie mit HIV-Koinfektionen)</p> <p>Anzahl der Patienten: 5008 Patienten</p> <p>Anzahl der Studien: 12 Studien</p> <p>Endpunkte: SVR, liver-related morbidity plus all-cause mortality, and adverse events leading to treatment discontinuation.</p> <p>Ergebnisse (12 Studien, 5008 Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall, peginterferon alpha-2a significantly increased the number of patients who achieved an SVR (47%) versus peginterferon alpha-2b (41%) (RR 1.11, 95% CI 1.04-1.19; P = 0.004). • The number needed to treat was 25 patients (95% CI 14-100). • Using RR as the measure of effect, the Cochran homogeneity test statistic yielded a P value of 0.58, and the heterogeneity was $I^2 = 0\%$ (Fig. 2). • Data from six trials for <u>genotype 1 and 4</u> yielded an RR in favor of peginterferon alpha-2a (RR 1.21, 95% CI 1.03-1.42). Using relative risk as the measure of effect, the Cochran homogeneity test statistic yielded a P value of 0.21, and the heterogeneity was $I^2 = 30\%$. • Data from five trials for <u>genotype 2 and 3</u> yielded an RR in favor of peginterferon alpha-2a (RR 1.11, 95% CI 1.02-1.22). Using RR as the measure of effect, the Cochran homogeneity test statistic yielded a P value of 0.89, and the heterogeneity was $I^2 = 0\%$. <p><u>Fazit der Autoren</u></p> <p>Current evidence suggests that peginterferon alpha-2a is significantly superior to peginterferon alpha-2b regarding benefits (SVR, which is clearance of the virus from the blood). However, there is insufficient evidence to detect any differences regarding harms (mortality and adverse events). Future trials must further the correlation between achieving SVR and clinically relevant outcomes such as risk of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and mortality.</p>
<p>Alavian, 2010</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The purpose of this meta-analysis is to compare the advantages and</p>

<p>The comparative efficacy and safety of peginterferon alpha-2a vs. 2b for the treatment of chronic HCV infection: a meta-analysis [1]</p>	<p>disadvantages of dual therapy with PEG-IFN-α2a, with dual therapy with PEG-IFN-α2b, based on the results of head-to-head randomized controlled trials.</p> <p>Suchzeitraum: Syst. Literaturrecherche; Suchzeitraum 2006-2010</p> <p>Population: <i>Pat mit HepC Genotyp 1 + 4 treated for at least 48 weeks</i> <i>Pat mit HepC Genotyp 2 + 3 treated for at least 24 weeks</i> <i>(Pat mit Ko-infektionen HIV wurden ausgeschlossen)</i></p> <p>Anzahl der Patienten: 3518 Patienten Anzahl der Studien: 7 Studien Endpunkte: SVR (defined as undetectable HCV-RNA for the 6 months after treatment cessation)</p> <p>Ergebnisse (7 Studien, n=3518 Patienten)</p> <p>The probability of achieving SVR was higher in patients treated with PEG-IFN-α2a and ribavirin when compared with PEG-IFN-α2a and ribavirin, with an OR of 1.38 (95% CI 1.02-1.88; P=0.03).</p> <p>Heterogeneity was significant among the included studies (P=0.05, I²=55%).</p> <p>In the subset of naïve patients with genotype 1/4 and 2 infection, OR of achieving SVR was also higher in those patients who received PEG-IFN-α2a plus ribavirin.</p> <p>The likelihood of SVR was also greater in PEG-IFN-α2a vs. 2b in the subset of naïve patients with both hard-to-treat HCV types: genotype 1/4 [6% (95% CI 0-12)] and genotype 2 [14% (95% CI 6-22)].</p> <p><i>Anmerkung FB Med</i> <i>Der Anteil der Patienten mit Genotyp 1 + 4 lag in 3 Studien bei 100%, in den restlichen Studien bei 52-80 %.</i></p>
<p>Chou, 2008</p> <p>Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis of randomized trials [12]</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The purpose of this metaanalysis is to compare benefits and harms of dual therapy with pegylated interferon-alfa 2a vs dual therapy with pegylated interferon-alfa 2b, based on an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials.</p> <p>Suchzeitraum: <i>Systematische Literaturrecherche 1966 – 2007</i></p> <p>Population <i>Pat. mit Hep. C (alle Genotypen), auch Ko-infektionen mit HIV,</i></p> <p>Anzahl der Patienten: k.A. Anzahl der Studien: 16 Studien Vergleich</p> <p>1) Dual therapy with pegylated Interferon alfa-2a plus ribavirin vs dual therapy with non-pegylated interferon a1fa-2a plus ribavirin or dual therapy with non-pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin</p>

2) dual therapy with pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin vs dual therapy with non-pegylated interferon alfa- 2b plus ribavirin

Endpunkte:

SVR (absence of detectable HCV RNA in the serum 6 months after the end of a course of therapy)

Ergebnisse (insgesamt 16 Studien)

In pooled analysis, dual therapy with pegylated Interferon alfa-2a was superior to dual therapy with non-pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b (six trials, RR = 2.03, 95% CI: 1.36--3.03). Heterogeneity was high ($I^2 = 86\%$).

In a stratified analysis, there was no significant difference between estimates based on the subgroup of five trials ($n = 1157$) comparing dual therapy with pegylated interferon alfa-2a to dual therapy with non-pegylated Interferon alfa-2a (RR = 2.33, 95% CI: 1.68-3.23).

A single, large ($n = 897$) trial comparing dual therapy with pegylated interferon alfa-2a to dual therapy with non-pegylated interferon alfa-2b (RR = 1.28, 95% CI: 1.12-1.46; $P = 0.098$ for difference in RR estimates).

Dual therapy with pegylated interferon alfa-2b was also superior to dual therapy with non-pegylated interferon alfa- 2b for achieving an SVR (10 trials, RR = 1.28, 95% CI: 1.11-1.48). Heterogeneity was moderate ($I^2 = 0.39\%$).

HIV Status

Three trials compared pegylated Interferon alfa- 2a vs dual therapy with non-pegylated Interferon alfa-2a or alfa-2b. And three trials compared pegylated Interferon alfa-2b vs dual therapy with non-pegylated interferon alfa-2b in HIV and HCV co-Infected patients.

Pooled relative risks for SVR were 3.22 (95% CI: 2.36-4.39, $I^2 = 0\%$) for dual therapy with pegylated interferon alfa-2a and 1.70 (95% CI: 1.26-2.30, $I^2 = 20\%$) for dual therapy with pegylated interferon alfa-2b.

HCV genotype

Nine trials of dual therapy with pegylated interferon vs dual therapy with non-pegylated Interferon restricted enrolment to genotype-1 patients or reported subgroup results for patients with genotype-1 infection. Four trials reported results for patients with either genotype-1 or -4 infection.

Six trials reported results for patients infected with HCV genotype-2 or -3 and five trials reported results for patients infected with HCV genotype-4.

Stratifying the trials of dual therapy with pegylated interferon alfa-2a vs dual therapy with non pegylated Interferon by genotype did not reduce heterogeneity. In general, dual therapy with pegylated Interferon alfa-2a

	<p>or alfa-2b was superior to dual therapy with non-pegylated interferon for all HCV genotypes, but some estimates did not reach statistical significance or were imprecise (wide confidence intervals) because of small numbers of trials.</p> <p>Fazit der Autoren</p> <p>There is insufficient evidence to support conclusions that dual therapy with one pegylated interferon is superior to the other.</p>
<p>Zhao, 2008</p> <p>Peginterferon vs. interferon in the treatment of different HCV genotype infections in HIV patients [51]</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>The aim of this study was to perform a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) comparing peginterferon with interferon in the treatment of patients carrying different genotypes of hepatitis C virus (HCV) and coinfecting with HIV.</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis zum Zeitpunkt der Publikation</p> <p>Vergleich: peginterferon vs interferon</p> <p>Population : HCV/HIV-coinfecting patients.</p> <p>Anzahl der Patienten: 1717 Patienten</p> <p>Anzahl der Studien: 6 Studien</p> <p>Endpunkte: SVR</p> <p>Ergebnisse (6 Studien)</p> <p>Comparison of the efficacy of peginterferon plus ribavirin and interferon plus ribavirin therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> • The SVR was greater for patients treated with peginterferon plus ribavirin than for patients treated with interferon plus ribavirin (RR, 3.23; 95% CI, 2.27–4.6; P<0.01). • The combined SVR in patients treated with peginterferon plus ribavirin was 26% (ranging from 14 to 46% in the five included trials) and was higher than that in patients treated with interferon plus ribavirin (8%, ranging from 6 to 18%). <p>Meta-analysis of the treatment of patients infected with HCV genotypes 2 or 3 and coinfecting with HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Although a bigger sample size was needed for the statistics test, a trend was evident. A higher SVR was achieved in the HCV genotypes 2 or 3 plus HIV-coinfecting patients treated with peginterferon plus ribavirin compared with patients treated with interferon plus ribavirin (55% vs. 33%; RR, 1.56; 95% CI, 0.88–2.77; P=0.13). <p>Comparison of the efficacy of peginterferon plus ribavirin in the treatment of patients infected with different genotypes of HCV and coinfecting with HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> • At present, peginterferon plus ribavirin is superior in the treatment of

	<p>patients infected with different genotypes of HCV and coinfecting with HIV, but the efficacies were different, probably because of the potential different pathological characteristics of the different genotypes of HCV. When the SVR were stratified according to genotype, the probability of achieving an SVR with peginterferon plus ribavirin was greater in HCV genotypes 2 or 3 plus HIV-coinfecting patients compared with genotypes 1 or 4 plus HIV-coinfecting patients (SVR, 55% vs. 26%) (RR, 2.0; 95% CI, 1.59–2.5; $P < 0.01$).</p>
--	--

Allgemeine Empfehlungen

<p>Christensen et al. 2012: Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011. [14]</p>	<p>Monitoring during treatment</p> <p>Patients with genotype 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with genotype 1 treated with pegylated interferon- alpha/ribavirin/telaprevir HCV-RNA should be measured after 4, 8, and 12 weeks of treatment. Telaprevir is administered for 12 weeks. For patients without cirrhosis, who have undetectable HCV-RNA at both 4 and 12 weeks of treatment, pegylated interferon-alpha and ribavirin can be stopped after 24 weeks. • For patients with HCV-RNA >1000 IU/mL at either 4 or 12 weeks of treatment, and/or detectable HCV-RNA after 24 weeks, treatment must be stopped as it is unlikely to lead to SVR. • For patients with genotype 1 treated with pegylated interferon-alpha/ribavirin/boceprevir after a lead-in phase of pegylated interferon-alpha/ribavirin HCV-RNA should be measured after 4, 8, 12, and 24 weeks of treatment. If HCV-RNA is negative at these measurements, treatment can be stopped after 28 weeks (4 weeks of lead in with pegylated interferon-alpha/ ribavirin and 24 weeks of pegylated interferon-alpha /ribavirin/boceprevir). Patients who are HCV-RNA positive at week 8 and negative week 24 should continue triple therapy until week 36 and receive an additional 12 weeks of pegylated interferon-alpha/ribavirin (total treatment duration 48 weeks). • If HCV-RNA is > 100 IU/mL after 12 weeks of treatment or positive after 24 weeks, treatment must be stopped, as it is unlikely to lead to SVR. • If lead-in is used and the patient has a RVR, then treatment with pegylated interferon-alpha/ribavirin, without DAAs, is continued for a total of 24 weeks. HCV-RNA should be measured after 4, 12, and 24 weeks. • If HCV-RNA has not decreased by 2 log after 12 weeks or is detectable after 24 weeks of treatment, treatment must be stopped as the likelihood to obtain SVR is <2%. • All patients negative of HCV-RNA 24 weeks after end of treatment are cured for hepatitis C. <p>Patients with genotype 2 and 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • If HCV-RNA has not decreased by 2 logs after 12 weeks, treatment must be stopped as it is unlikely to lead to SVR. • In contrast to patients with genotype 1 where duration may be shortened by “response-guided therapy” several studies have shown that for patients with genotype 2 and 3 who obtain RVR, treatment duration should generally not be shortened to 12-16 weeks as this has been associated with decrease in SVR [60]. For patients with favorable baseline factors (see above) and severe side effects treatment shortening may be considered <p>Patients with genotypes 4, 5, 6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment for 48 weeks with pegylated interferon and ribavirin is recommended. HCV-RNA should be measured after 4, 12, 24, and 48 weeks of treatment, and 3 and 6 months after end of treatment.
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche. k.A.

	<ul style="list-style-type: none"> LoE und GoR: k.A.
<p>Brok et al. 2010: European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections. [9]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Chronic HCV infection: Peginterferon alfa with ribavirin will cure chronic infection in approximately 50% of patients (Ia, A) However, the treatment required will vary according to the genotype, initial treatment response and other factors. Treatment should be for 12-24 weeks for patients with genotypes 2 or 3 although HCV genotype 3 patients with advanced liver fibrosis and detectable HCV-RNA at week 4 of therapy may benefit from longer treatment duration (12 months). All other HCV genotypes (including 1 and 4) should be treated for 12-18 months. Treatment should be discontinued if there has not been a reduction in HCV viral load >2 log at week 12 of therapy or undetectable levels at week 24. Patients achieving undetectable viral load at week 4 (rapid virological responders) have the greatest chances of cure and may benefit from shorter courses of therapy. Patients are more likely to respond if they have less advanced liver fibrosis low serum HCV-RNA levels (<500,000 IU/ml), if they are infected with certain HCV genotypes (types 2 and 3) (Ib, A) Patient selection for therapy depends mainly on HCV genotype and viral load. A liver biopsy is not necessary for making treatment decisions (1b, A)
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Evidenzbasierte LL
<p>de Bruijne et al. 2008: Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines. [18]</p>	<p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> Antiviral therapy consists of the administration of peginterferon and ribavirin for 24 or 48 weeks. Patients with HCV genotype 1 or 4 are treated for 48 weeks. Patients with HCV genotype 2 or 3 are treated for 24 weeks (Level 1). In patients with an undetectable HCV RNA after 4 weeks of treatment and baseline HCV RNA <600,000 IU/ml, a shorter treatment is equally effective (12 to 16 weeks for HCV genotype 2 or 3, 24 weeks for HCV genotype 1 or 4 with baseline HCV RNA ≤600,000 IU/ml) (Level 1).
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p>
	<p>Grade Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> Level 1, Study of level A1 or at least two independent studies of level A2
<p>Makara et al. 2012: [Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis.]</p> <p>Ajanlas a B-, a C- es a D-virus hepatitisek diagnosztikajara es antiviralis kezelese-re. Orv Hetil 2012; 153 (10): 375-94.[34]</p>	<p>Leitlinie in Ungarisch! Angaben lediglich dem Abstract entnommen!!!</p> <ul style="list-style-type: none"> „Naive Patienten mit chronischer Hepatitis C sollten zunächst eine Kombinationstherapie aus Interferon (pegylated) und Ribavirin erhalten.“ Wenn die Response bei Genotyp 1 Patienten nach 4 oder 12 Wochen unzureichend ausfällt, wird die Gabe von Boceprevir oder Telaprevir empfohlen. Die Behandlungsdauer beträgt i.d.R. 48 Wochen, bei früher viraler Response wird eine kürzere Behandlung empfohlen. Treatment-failure Patienten mit Genotyp 1 Infektion sollten für die Dauer von 48 Wochen eine Dreifachtherapie mit einem Protease-Inhibitor bekommen. Allerdings ist bei einem Rückfall (relapse) ohne

	<p>Zirrhose und mit schneller viraler Response eine kürzere Behandlung mit Telaprevir ausreichend.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Genotyp 2 oder 3 und Genotyp 4 Patienten wird i.d.R. eine Therapie mit pegyliertem Interferon plus Ribavirin-Therapie von 24, 48 oder 72 Wochen empfohlen.
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> Systematische Literaturrecherche. nicht im Abstract angegeben LoE und GoR: k.A.
<p>EASL Clinical Practice Guidelines 2011: Management of hepatitis C virus infection. [19]</p>	<ul style="list-style-type: none"> The combination of pegylated IFN-a and ribavirin is the approved SoC for chronic hepatitis C (LoE: A; GoR: 1). Two pegylated IFN-a molecules, pegylated IFN-a2a (180 lg once per week) and pegylated IFN-a2b (1.5 lg/ kg once per week), can be used in combination with ribavirin. Ribavirin should be given at a weight-based dose of 15 mg/ kg per day for genotypes 1 and 4–6 (LoE: A, GoR: 2) and at a flat dose of 800 mg/day for genotypes 2 and 3 (LoE: A; GoR: 2). Patients with genotypes 2 and 3 with baseline factors suggesting low responsiveness should receive weight-based ribavirin at the dose of 15 mg/kg per day (LoE: C; GoR: 2). <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> LL nach dem GRADE-approach [High (A), moderate (B) or low (C)]. The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2)]
<p>NICE 2012: Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. [36]</p>	<ul style="list-style-type: none"> standard treatment for genotype 1 chronic hepatitis C in the UK is peginterferon alfa plus ribavirin for both treatment-naive and previously treated patients. Boceprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin is recommended as an option for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adults with compensated liver disease: <ul style="list-style-type: none"> who are previously untreated or in whom previous treatment has failed. Boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin is clinically more effective than peginterferon alfa and ribavirin alone in inducing a sustained virological response in treatment-naive patients and previously treated patients, irrespective of baseline fibrosis level. <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
<p>NICE 2012: Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. [38]</p>	<p>Telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin is recommended as an option for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adults with compensated liver disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> who are previously untreated or in whom previous treatment with interferon alfa (pegylated or non-pegylated) alone or in combination with ribavirin has failed, including people whose condition has relapsed, has partially responded or did not respond. Telaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin was clinically more effective than peginterferon alfa and ribavirin alone in inducing a

	<p>sustained virological response in previously untreated and previously treated patients.</p> <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
<p>NICE 2010: Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C.[37]</p>	<p>Combination therapy with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin is recommended as a treatment option for adults with chronic hepatitis C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • who have been treated previously with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin in combination, or with peginterferon alfa monotherapy, and whose condition either did not respond to treatment or responded initially to treatment but subsequently relapsed or • who are co-infected with HIV. <p>Shortened courses of combination therapy with peginterferon alfa (2a or 2b) and ribavirin are recommended for the treatment of adults with chronic hepatitis C who:</p> <ul style="list-style-type: none"> • have a rapid virological response to treatment at week 4 that is identified by a highly sensitive test and • are considered suitable for a shortened course of treatment. <p>When deciding on the duration of combination therapy, clinicians should take into account the licensed indication of the chosen drug (peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b), the genotype of the hepatitis C virus, the viral load at the start of treatment and the response to treatment (as indicated by the viral load).</p> <p>Peginterferon alfa-2a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • When peginterferon alfa-2a is given in combination with ribavirin, people with HCV genotype 1 or 4 infections who have detectable HCV RNA at week 4 (that is, there is not a rapid virological response) should receive 48 weeks of treatment. • People with genotype 2 or 3 infections and undetectable HCV RNA at week 4 (that is, a rapid virological response) should receive 24 weeks of treatment. • An extension to the licence for peginterferon alfa-2a now means that some people with hepatitis C are eligible for shortened courses of treatment. People with HCV genotype 1 and a low viral load at the start of treatment, a rapid virological response at week 4 and undetectable HCV RNA at week 24 may complete treatment at week 24 rather than receiving the standard 48 weeks of therapy. • The licence extension also allows people with HCV genotype 2 or 3 who have a low viral load (equal to or less than 800,000 IU/ml), undetectable HCV RNA by week 4 (that is, a rapid virological response) and undetectable HCV RNA at week 16 to stop treatment at week 16 rather than receiving the standard 24 weeks of therapy. • People with HCV genotype 4 may be treated in line with the regimen for people with genotype 1, but without requiring a low viral load. • People with genotype 5 or 6 should be treated for 48 weeks. • People with HCV genotype 1 whose condition has not responded to prior treatment with peginterferon alfa and ribavirin combination therapy and who are considered for re-treatment should receive 72 weeks of combination therapy.

	<p><i>Peginterferon alfa-2b</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • People with HCV genotype 1 who have undetectable HCV RNA at week 12 (that is, who have an early virological response) should receive 48 weeks of treatment with peginterferon alfa-2b. • People with a genotype 1 infection without an early virological response are considered unlikely to have a sustained virological response, and consideration should be given to withdrawing treatment. • People with HCV genotype 4 should be treated with the same regimen as for genotype 1 infections. • People with HCV genotype 2 or 3 infections should be treated for 24 weeks. • Re-treatment with peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin is recommended in the marketing authorisation for people whose hepatitis C has not shown an adequate response to treatment (non-response) or has responded but subsequently relapsed. • All people re-treated with peginterferon alfa-2b, irrespective of HCV genotype, who have undetectable serum HCV RNA at week 12 should receive 48 weeks of treatment. • People re-treated with peginterferon alfa-2b in whom HCV RNA is still detectable at week 12 are unlikely to have a sustained virological response after 48 weeks of therapy. <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
<p>Ghany et al. 2009: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. [24]</p>	<p><i>Genotypes 1 and 4 HCV Infection:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment with peginterferon plus ribavirin should be planned for 48 weeks; the dose for peginterferon alfa-2a is 180 µg subcutaneously per week together with ribavirin using doses of 1,000 mg for those <75 kg in weight and 1,200 mg for those >75 kg; the dose for peginterferon alfa-2b is 1.5 µg/kg subcutaneously per week together with ribavirin using doses of 800 mg for those weighing <65 kg; 1,000 mg for those weighing >65 kg to 85 kg, 1,200 mg for >85 kg to 105 kg, and 1,400 mg for >105 kg (Class I, Level A). • Treatment may be discontinued in patients who do not achieve an early virological response (EVR; >2 log reduction in HCV RNA at week 12 of treatment) (Class I, Level A). • Patients who do not achieve a complete EVR (undetectable HCV RNA at week 12 of treatment) should be re-tested at week 24, and if HCV RNA remains positive, treatment should be discontinued (Class I, Level A). • For patients with genotype 1 infection who have delayed virus clearance (HCV RNA test becomes negative between weeks 12 and 24), consideration should be given to extending therapy to 72 weeks (Class IIa, Level B). • Patients with genotype 1 infection whose treatment continues through 48 to 72 weeks and whose measurement of HCV RNA with a highly sensitive assay is negative at the end of treatment should be retested for HCV RNA 24 weeks later to evaluate for a sustained virological response (SVR; HCV RNA negative 24 weeks after cessation of treatment) (Class I, Level A). <p><i>Genotype 2 or Genotype 3 HCV Infection:</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment with peginterferon plus ribavirin should be administered for 24 weeks, using a ribavirin dose of 800 mg (Class I, Level A). • Patients whose treatment continues through 24 weeks and whose measurement of HCV RNA with a highly sensitive assay is negative should be retested for HCV RNA 24 weeks later to evaluate for an SVR (Class I, Level A). • Patients with HCV-related cirrhosis who achieve an SVR, regardless of the genotype, should continue to be monitored at 6 to 12 month intervals for the development of HCC (Class IIa, Level C).
<p>Ghany et al. 2011: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of Liver diseases. Hepatology 2011; 54(4):1433-44. [23]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The optimal therapy for genotype 1, chronic HCV infection is the use of boceprevir or telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (Class 1, Level A). • Boceprevir and telaprevir should not be used without peginterferon alfa and weight-based ribavirin (Class 1, Level A).
	<p style="text-align: center;">ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte LL
<p>Haute Autorité de Santé (HAS). Hépatite chronique C. Guide ALD no 6, Actes et prestations sur l'hépatite chronique C. Stand: Juni 2012. [29]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Behandlungsstandard:</u> Génotype 1, in Abhängigkeit vom Polymorphismus IL28-B: <ul style="list-style-type: none"> - IFN PEGα-2a oder IFN PEGα-2b + ribavirine: • <u>Dreifachtherapie (mit boceprevir bzw. telaprevir)</u>, möglich für folgende Patienten : <ul style="list-style-type: none"> génotype 1 - therapienaiv oder Versager unter vorheriger Therapie bei nicht-dekompensierter Lebererkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - IFN PEGα-2a ou IFN PEGα-2b + ribavirine + boceprevir oder telaprevir
	<p style="text-align: center;">ANMERKUNGEN FBMED</p> <p>Methodik der Leitlinienerstellung ungenügend beschrieben, so dass Beurteilung der methodischen Qualität nicht möglich; aufgrund Aktualität dennoch aufgenommen</p>
<p>Ramachandran et al. 2012: UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35 (6): 647-62[41]</p>	<p>CONSENSUS STATEMENTS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Which patients to treat?</u> <ul style="list-style-type: none"> • Due to the improvements in cure rates and potential for shortened therapy, protease inhibitor-based regimens should be considered for all genotype 1 chronic HCV-infected patients. This is applicable for treatmentnaïve patients and patients who have had virological failure following prior exposure to SoC [Standard of care] therapy 2. <u>Which treatment regimens to use?</u> <p style="text-align: center;">(a) Which peginterferon-ribavirin to use?</p> <p>The treatment regimens used differ between the two PIs and the different trials. One critical difference between the studies is the use of different peginterferonribavirin preparations and doses. In general, in the boceprevir studies, pegylated IFN-a2b (PegIntron; Merck, Whitehouse Station, NJ, USA) at a dose of 1.5 lg/kg once weekly and ribavirin (Rebetol; Merck) at weightbased dose of 600–1400 mg daily in two divided doses</p>

were used. In the telaprevir studies, pegylated IFN-a2a (Pegasys; Roche, Welwyn Garden City, UK) at a dose of 180 lg/week and ribavirin (Copegus; Roche) at a weight dependent dose of 1000 mg (<75 kg) or 1200 mg

(_75 kg) per day were used. Direct comparison studies between Peg IFN-a2a and Peg IFN-a2b in SoC treatment have not shown any significant difference in overall response rates.¹⁰ Furthermore, in small studies, telaprevir has been used with Peg IFN-a2b45 and boceprevir with IFN-a2a46 with no detrimental effect.

(i) Peg IFN-a2a or Peg IFN-a2b can be used interchangeably with either telaprevir or boceprevir according to local preferences.

(ii) Ribavirin brands can be used interchangeably in treatment regimens.

(b) Which protease inhibitor to use?

The documented evidence clearly shows a benefit for the use of either boceprevir or telaprevir as part of a triple therapy regimen in both treatment-naïve patients and patients with previous virological failure. Largely, the magnitude of beneficial effect is similar for either drug. No direct comparison studies between boceprevir and telaprevir have been conducted, and thus, neither drug can be recommended over the other. However, specific characteristics of each drug may lead to their use in

certain circumstances. Boceprevir-based regimens use a 4-week lead-in with peginterferon-ribavirin, which may offer extra information on treatment tolerability and the likelihood of achieving an SVR. In addition, differences in side-effect profiles and the duration of treatment may lead to the choice of either PI for specific patients. Furthermore, the pill burden for patients differs, with boceprevir currently four tablets t.d.s., whereas telaprevir is two tablets t.d.s. It is therefore important that both drugs are available to treating units to enable selection of the most appropriate regimen for individual patients.

(i) Both boceprevir and telaprevir are effective and should be available for use by treating units.

ADVERSE EFFECTS

- Whilst the appropriate use of PIs with peginterferon+ribavirin provides significant increases in cure rates of genotype 1 chronic HCV infection, there is also an increased rate of adverse effects with the use of triple therapy.
- ... the principal side-effects associated with **boceprevir** treatment are dysgeusia (altered sense of taste), anaemia and neutropenia. The dysgeusia does not usually need any alteration in treatment. Dose reduction of boceprevir should not be used in the management of adverse effects, as suboptimal dose will promote the emergence of resistant species in failing regimens.
- With **telaprevir** treatment regimens, the adverse effect profile is slightly different from boceprevir. Studies have shown an increase in skin rash and anorectal symptoms (discomfort and pruritus) with telaprevir treatment. The anorectal symptoms are usually tolerable for

	<p>the duration of telaprevir treatment, and rarely (0.5%) led to discontinuation.</p> <p>One of the principal adverse events in telaprevir treatment is rash. This leads to discontinuation of telaprevir in 5–7% of cases, 19, 21, 41 at which point the rash invariably resolves (although this may take several weeks). The rash is predominantly eczematous and pruritic. Fifty percent of patients developing rash do so within the first 4 weeks of treatment, although it can occur at any time.</p> <p><u>The provision of care</u></p> <p>(a) Due to the importance of RGT and stopping rules in PI-based regimens and the increased risk of adverse effects, the use of PI treatment should be limited to centres providing the following standards of care:</p> <p>(i) Adherence to national standards for HCV.</p> <p>(ii) Continuous audit of SVR rates to therapy.</p> <p>(iii) Continuous audit of treatment discontinuation rates.</p> <p>(iv) A high level of expertise in the use of antiviral drugs.</p> <p>(v) Access to viral load estimation results within five working days of sampling.</p> <p>(vi) Access to HCV PCR with a lower limit of detection of at most 15 IU/mL.⁴³</p> <p>(vii) Access to non-invasive investigations and/or liver biopsy to assess the degree of hepatic fibrosis. (viii) Sufficient specialised medical and nursing staff to provide year round support to patients on therapy.</p> <p>(ix) A series of protocols to minimise the risk of developing and to manage adverse reactions to therapy.</p> <p>(x) A comprehensive and skilled consultation service for patients emphasising the risks and benefits of therapy along with the requirement for adherence.</p> <p>(b) Where possible, all patients should be invited to participate in ongoing research initiatives (e.g. enrolment to the HCV research UK3 database).</p> <p>(c) Ongoing recruitment to clinical trials should continue where feasible.</p>
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p>
	<p>Methodik der Leitlinienerstellung ungenügend beschrieben, so dass Beurteilung der methodischen Qualität nicht möglich; aufgrund Aktualität dennoch aufgenommen</p>
<p>Yee et al. 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Pro-</p>	<p>Recommendations for PegIFN alfa with or without RBV treatment in genotype 1 patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegIFN alfa monotherapy may be used to treat patients with contraindications to RBV (Class I, Level A). • For patients who achieve RVR and have a low baseline viral load (HCV RNA < 400,000 IU / ml), 24-weeks of treatment with PegIFN – RBV may be sufficient (Class I, Level B). <p>Recommendations in patients with genotype 4 infection:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appropriate candidates with HCV genotype 4 infection should be treated with PegIFN alfa-2a 180 mcg per week or PegIFN alfa-2b

<p>gram and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89. [50]</p>	<p>1.5 mcg / kg per week, plus RBV up to 1,400 mg per day for 48 weeks (Class I, Level A).</p> <p>Recommendations in patients with cirrhosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV genotype 1-infected patients with compensated cirrhosis (Child-Pugh Class < 7), adequate neutrophils (> 1.5 k/ mm³), and adequate platelet counts (> 75 k/ mm³) should be considered for treatment with BOC (for 44 weeks) or TVR (for 12 weeks) combined with PegIFN – RBV at standard doses for 48 weeks (Class I, Level B). • Patients with cirrhosis remain at risk for HCC and should undergo routine screening regardless of viral clearance status, in accordance with current guidelines (Class I, Level B). <p>Recommendations in patients with decompensated cirrhosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liver transplantation is the treatment of choice in patients with decompensated cirrhosis (Class I, Level B). • Antiviral therapy is contraindicated in most patients with decompensated cirrhosis (Class II, Level B). • IFN-based therapy in combination with RBV may be considered in patients awaiting liver transplantation with a Child-Pugh score < 7 and a MELD score ≤ 18 (Class I, Level A). • If antiviral therapy is undertaken, reduced IFN doses should be used and growth factors can be given to counteract treatment-associated cytopenias (Class II, Level B). <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <p>Evidenzbasierte LL</p>
---	--

Leitlinien – Therapienaive Patienten

<p>Ghany et al. 2011: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of Liver diseases. Hepatology 2011; 54(4):1433-44. [23]</p>	<p>Recommendations for Treatment-Naive Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The recommended dose of boceprevir is 800 mg administered with food three times per day (every 7-9 hours) together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin for 24-44 weeks preceded by 4 weeks of lead-in treatment with peginterferon alfa and ribavirin alone (Class 1, Level A). • Patients <u>without cirrhosis</u> treated with boceprevir, peginterferon, and ribavirin, preceded by 4 weeks of lead-in peginterferon and ribavirin, whose HCV RNA level at weeks 8 and 24 is undetectable, may be considered for a shortened duration of treatment of 28 weeks in total (4 weeks lead-in with peginterferon and ribavirin followed by 24 weeks of triple therapy) (Class 2a, Level B). • Treatment with all three drugs (boceprevir, peginterferon alfa, and ribavirin) should be stopped if the HCV RNA level is >100 IU/mL at treatment week 12 or detectable at treatment week 24 (Class 2a, Level B). • The recommended dose of telaprevir is 750 mg administered with food (not low-fat) three times per day (every 7-9 hours) together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin for 12 weeks followed by an additional 12-36 weeks of peginterferon alfa and ribavirin (Class 1, Level A). • Patients <u>without cirrhosis</u> treated with telaprevir, peginterferon, and ribavirin, whose HCV RNA level at weeks 4 and 12 is undetectable should be considered for a shortened duration of therapy of 24 weeks (Class 2a, Level A).
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with cirrhosis treated with either boceprevir or telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin should receive therapy for a duration of 48 weeks (Class 2b, Level B). • Treatment with all three drugs (telaprevir, peginterferon alfa, and ribavirin) should be stopped if the HCV RNA level is >1,000 IU/mL at treatment weeks 4 or 12 and/or detectable at treatment week 24 (Class 2a, Level B).
<p>EASL Clinical Practice Guidelines 2011: Management of hepatitis C virus infection. [19]</p>	<p style="text-align: center;">ANMERKUNGEN FBMED</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte LL • SVR is achieved in 40–54% of patients infected with HCV genotype 1 treated with pegylated IFN-α plus ribavirin at approved doses for 48 weeks (LoE: A; GoR: 1). • SVR is achieved in 65–82% of patients infected with HCV genotypes 2 or 3 treated with pegylated IFN-α plus ribavirin at approved doses for 24 weeks (LoE: A; GoR: 1). • SVR rates are slightly higher in patients infected with HCV genotype 2 than in those with genotype 3 (LoE: B; GoR: 2). • Strongest baseline predictors of SVR are: <ul style="list-style-type: none"> ○ HCV genotype (LoE: A; GoR: 1) ○ Genetic polymorphisms located in chromosome 19 (IL28B), particularly in genotype 1 patients (LoE: A; GoR: 1). ○ Stage of liver fibrosis (LoE: A; GoR: 1).
	<p style="text-align: center;">ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • LL nach dem GRADE-approach [High (A), moderate (B) or low (C). The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2)]
<p>Leroy et al. 2012: Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. [33]</p>	<p><i>Recommendations:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment-naïve genotype 1 patients with predictive factors of poor response (non-CC genotypes of IL28B or fibrosis F3-F4) should receive triple therapy (PI plus PegIFN-RBV) as the first-line treatment (LoE: A; GoR: 1, level of agreement 84%).
<p>Yee et al. 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89. [50]</p>	<p style="text-align: center;">ANMERKUNGEN FBMED</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte LL • <i>Recommendations for therapy among treatment-naïve patients with genotype 1 infection:</i> <ul style="list-style-type: none"> • PegIFN α and RBV, in combination with BOC (800 mg orally every 7 – 9 h with food) or TVR (750 mg orally every 7 – 9 h with 20 g of fat) is the standard of care for most treatment-naïve genotype 1-infected patients (Class I, Level A). • If a TVR-containing regimen is used in treatment-naïve noncirrhotic patients who achieve eRVR, TVR should be discontinued at week 12 and PegIFN – RBV should be continued for an additional 12 weeks. If HCV RNA is detectable, but < 1,000 IU/ml at treatment week 4, and remains < 1,000 IU/ml or becomes undetectable by week 12, TVR should be discontinued at week 12, and PegIFN and RBV can be continued for another 36 weeks (Class I, Level A). • If a TVR-containing regimen is used in treatment-naïve cirrhotics who achieve an HCV RNA that is undetectable or < 1,000 IU / ml at treatment weeks 4 and 12, TVR should be discontinued at week 12, and PegIFN – RBV can be continued for another 36 weeks (Class I, Level A). • If a BOC-containing regimen is used in treatment-naïve noncirrhotics, if HCV RNA declines by ≥ 1 log₁₀ during the 4-week lead-in,

	<p>and HCV RNA is undetectable at weeks 8 – 24, treatment with BOC – PegIFN – RBV for 24 weeks is sufficient. If HCV RNA is detectable at week 8, but < 100 IU / ml at week 12, and negative at week 24, BOC – PegIFN – RBV should be continued until week 36, followed by PegIFN – RBV alone for 12 more weeks. If HCV RNA declines by < 1 log₁₀ during the lead-in, BOC– PegIFN– RBV can be continued for 44 weeks (Class I, Level A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • If a BOC-containing regimen is used in treatment-naïve cirrhotics, 44 weeks of BOC – PegIFN – RBV is required after the 4-week lead-in (Class I, Level A). <p><i>Recommendations for treatment-naïve and -experienced patients with genotype 2 or 3 infection:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment-naïve patients should be treated with PegIFN – RBV for 24 weeks (Class I, Level A). • For patients with low viral load (HCV RNA < 600,000 IU / ml) and mild fibrosis who achieve a RVR, 12 – 18 weeks of treatment may be sufficient (Class I, Level A). • For patients with genotype 3 infection and a high HCV RNA (> 600,000 IU / ml), steatosis or advanced fibrosis, treatment beyond 24 weeks may improve response (Class I, Level B). • Retreatment duration is 48 weeks (Class I, Level A).
	ANMERKUNGEN FBMED
	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte LL
<p>Sarazzin et al.: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. [42]</p>	<p>Nicht vorbehandelte Patienten</p> <p>Empfehlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Standardtherapie erfolgt mit einem pegylierten Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin [A]. • Bei Kontraindikationen für Ribavirin wird eine Monotherapie mit einem pegylierten Interferon alfa durchgeführt [A]. • Ribavirin sollte körperrgewichtsadaptiert dosiert werden [A]. • Die Therapiedauer richtet sich im Wesentlichen nach dem HCV-Genotyp, der HCV-RNA-Konzentration vor Therapie und dem virologischen Verlauf unter der Behandlung [A]. • Die Therapie sollte bei fehlendem virologischem Ansprechen (Non-Response) vorzeitig beendet werden [A].
	ANMERKUNGEN FBMED
	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte S3-LL • Die Leitlinien-Erstellung wurde am 12.11.2007 begonnen und am 07.09.2009 formal abgeschlossen. • Gültigkeit abgelaufen-LL wird z.Zt. überprüft

Leitlinien – Vorbehandelte Patienten und Nonresponder

<p>Ghany et al. 2009: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. [24]</p>	<p>Retreatment of Persons Who Failed to Respond to Previous Treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retreatment with peginterferon plus ribavirin in patients who did not achieve an SVR after a prior full course of peginterferon plus ribavirin is not recommended, even if a different type of peginterferon is administered (for relapsers, Class III, Level C; for non-responders, Class III, Level B). • Retreatment with peginterferon plus ribavirin can be considered for non-responders or relapsers who have previously been treated
---	---

	<p>with non-pegylated interferon with or without ribavirin, or with peginterferon monotherapy, particularly if they have bridging fibrosis or cirrhosis (Class IIa, Level B).</p> <ul style="list-style-type: none"> Maintenance therapy is not recommended for patients with bridging fibrosis or cirrhosis who have failed a prior course of peginterferon and ribavirin (Class III, Level B).
	ANMERKUNGEN FBMED
<p>Ghany et al. 2011: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of Liver diseases. <i>Hepatology</i> 2011; 54(4):1433-44.[23]</p>	<p>Recommendations for treatment-experienced patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> Re-treatment with boceprevir or telaprevir, together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin, can be recommended for patients who had virological relapse or were partial responders after a prior course of treatment with standard interferon alfa or peginterferon alfa and/or ribavirin (Class 1, Level A). Re-treatment with telaprevir, together with peginterferon alfa and weight-based ribavirin, may be considered for prior null responders to a course of standard interferon alfa or peginterferon alfa and/or weight-based ribavirin (Class 2b, Level B.) Response-guided therapy of treatment-experienced patients using either a boceprevir- or telaprevir- based regimen can be considered for relapsers (Class 2a, Level B for boceprevir; Class 2b, Level C for telaprevir), may be considered for partial responders (Class 2b, Level B for boceprevir; Class 3, Level C for telaprevir), but cannot be recommended for null responders (Class 3, Level C). Patients re-treated with boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin who continue to have detectable HCV RNA > 100 IU at week 12 should be withdrawn from all therapy because of the high likelihood of developing antiviral resistance (Class 1, Level B).
	ANMERKUNGEN FBMED
	<ul style="list-style-type: none"> Evidenzbasierte LL
<p>Leroy et al. 2012: Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. [33]</p>	<p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with PegIFN-RBV treatment failure should receive triple therapy with TVR or BOC and this should be the standard of care (LoE: C; GoR: 2, level of agreement 89%). In patients who relapsed after PegIFN-RBV therapy, triple therapy should be quickly started in patients with severe fibrosis (F3–F4), is indicated for those with moderate fibrosis (F2) and should be discussed on a case-by-case basis in patients with minimal lesions (F0–F1) (LoE: B; GoR: 2, level of agreement 91%). Patients who showed a partial response to PegIFN-RBV therapy but have severe fibrosis (F3–F4) should start triple therapy as soon as possible. For those with minimal to moderate fibrosis (F2), treatment should be discussed on a case-by-case basis (LoE: B; GoR: 2, level of agreement 89%). In null responders to PegIFN-RBV therapy with severe fibrosis, an SVR with triple therapy can be expected only in about 15% of F4 patients and 40% of F3 patients. This treatment is indicated in the absence of any alternative (clinical trials). For F0–F2 patients, the chance of success is about 30% and the benefit–risk ratio should be evaluated on a case-by-case basis (LoE: B; GoR: 2, level of agreement 86%).
	ANMERKUNGEN FBMED
	<ul style="list-style-type: none"> Evidenzbasierte LL

<p>Yee et al. 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89. 53[50]</p>	<p>Recommendations for retreatment of nonresponders and relapsers with genotype 1 infection:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients who previously failed PegIFN – RBV, retreatment with BOC or TVR, and PegIFN – RBV may be considered, particularly in patients who were relapsers (Class I, Level A). • If a BOC-containing regimen is used for re-treatment of noncirrhotic prior partial responders or relapsers, the recommended treatment duration is 36 weeks if HCV RNA is undetectable from weeks 8 to 24. If HCV RNA is detectable at week 12, but < 100 IU / ml, and is undetectable from weeks 24 to 36, BOC can be discontinued at week 36 and PegIFN – RBV can be continued for an additional 12 weeks (Class I, Level B). • If a BOC-containing regimen is used for re-treatment in cirrhotics, the treatment duration is 48 weeks if HCV RNA is detectable at week 12, but < 100 IU/ ml, and becomes undetectable from weeks 24 to 36 (Class I, Level B). • If a BOC-containing regimen is used for re-treatment of prior null responders, the treatment duration is 48 weeks if HCV RNA is detectable at week 12, but < 100 IU / ml, and become undetectable from weeks 24 to 36 (Class II, Level C). • If a TVR-containing regimen is used for re-treatment of prior relapsers and HCV RNA is undetectable from weeks 4 and 12, TVR should be discontinued at week 12 and PegIFN – RBV should be continued for an additional 12 weeks. If HCV RNA is detectable, but < 1,000 IU / ml at week 4 and / or 12, TVR can be discontinued at week 12 and PegIFN – RBV can be continued for an additional 36 weeks (Class I, Level B). • If a TVR-containing regimen is used for re-treatment of prior partial responders or null responders, and HCV RNA is < 1,000 IU / ml at weeks 4 and 12, TVR should be discontinued at week 12 and PegIFN alfa plus RBV should be continued for an additional 36 weeks (Class I, Level B).
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p>
<p>Sarazin et al.: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. [42]</p>	<p>Patienten mit einem Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)</p> <p>Empfehlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa-Monotherapie sollten mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden [A]. • Bei Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa/Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alfa und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance, u.a.) [C]. • Diese Faktoren sollten bei einer Re-Therapie optimiert werden [C]. • Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alfa / Ribavirin-Kombinationstherapie sollten unabhängig vom Genotyp 48 [A] bzw. bei langsamem virologischen Ansprechen 72 Wochen [C] behandelt werden. • Fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Ansprechen in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden.

	<p>Konsens: 95%</p> <p>Patienten mit einem fehlenden Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Response)</p> <p>Empfehlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieversager unter einer PEG-Interferon alfa-Monotherapie sollten wie unvorbehandelte Patienten mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden [B]. • Bei Therapieversagern auf eine PEG-Interferon alfa/ Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alfa und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance, u.a.) [C]. • Eine erneute Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin kann bei einer suboptimalen Vortherapie und Verbesserungsmöglichkeiten in der Re-Therapie versucht werden [B] • Eine erneute Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin kann bei einer suboptimalen Vortherapie und Verbesserungsmöglichkeiten in der Re-Therapie versucht werden [B] • Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 [A] bzw. 24 [C] bei langsamem Virusabfall in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden. • Bei einem virologischen Ansprechen sollte die Therapie möglichst über insgesamt 72 Wochen fortgeführt werden [A]. • Eine niedrig-dosierte Langzeitmonotherapie mit PEG-Interferon alfa zur Verhinderung der Fibroseprogression bzw. klinischen Komplikationen der Lebererkrankung kann gegenwärtig nicht generell empfohlen werden [A]. <p>Konsens: 98%</p>
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte S3-LL • Die Leitlinien-Erstellung wurde am 12.11.2007 begonnen und am 07.09.2009 formal abgeschlossen. • Gültigkeit abgelaufen-LL wird z.Zt. überprüft

Übersicht aus Leitlinie von Yee et al. 2012

Table 6. HCV PI (BOC or TVR): RGT criteria and futility rules (34,35)

	BOC–PegIFN/RBV	TVR–PegIFN/RBV
Candidates for RGT	Noncirrhotics: Treatment-naïve: 28 weeks Prior relapser/partial responder: 36 weeks	Noncirrhotics: Treatment-naïve: 24 weeks Prior relapser: 24 weeks
Criteria for RGT	HCV RNA undetectable (<10–15 IU/ml) weeks 8–24	HCV RNA undetectable (<10–15 IU/ml) weeks 4 and 12
Futility rules (stop all treatment if any of the following occur)	Week 12: HCV RNA ≥ 100 IU/ml Or Week 24: HCV RNA detectable Or HCV RNA rebounds at any timepoint ($\geq 1 \log_{10}$ increase from the nadir HCV RNA)	Week 4 or 12: HCV RNA >1,000 IU/ml Or Week 24: HCV RNA detectable Or HCV RNA rebounds at any timepoint ($\geq 1 \log_{10}$ increase from the nadir HCV RNA)

HCV, hepatitis C virus; PegIFN, peginterferon; PI, protease inhibitor; RBV, ribavirin; RGT, response-guided therapy; TVR, telaprevir.

Leitlinien – HIV Koinfektion

<p>Brook et al. 2010: European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections. [9]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-positive patients respond to treatment, although not as well as HIVnegative patients (1b, A). • Sustained virological response in those completing therapy is 11-29% for genotypes 1 or 4 and 43-73% for genotypes 2 or 3 (1b, A) <p style="text-align: center;">ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte LL
<p>Brook et al. 2010: British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. [8]</p>	<p><u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-HCV treatment should be started before the CD4 count falls below 350 cells/mL and before ART is started, if possible (LoE: I). • The aim of treatment is an SVR (undetectable viral load 24 weeks post treatment) (LoE: I). • An RVR (viral load undetectable) at 4 weeks of treatment predicts response. Lack of EVR (nondetectable viral load or 42 log₁₀ fall at 12 weeks) or detectable viral load at 24 weeks of treatment predicts nonresponse and therapy should be stopped (LoE: I). • Any ART should be stabilized before anti-HCV therapy is commenced (LoE: I). • Careful assessment of liver fibrosis is recommended, especially for patients with HCV genotypes 1 and 4 or those with suspected cirrhosis (LoE: I). • In patients with genotype 2 or 3 infection, liver biopsy is not necessary if there is no clinical evidence of advanced liver disease. For genotypes 1 and 4, a pretreatment liver biopsy is recommended, or a hepatic elastography if the biopsy is refused (LoE: I). • Consider treatment for all patients with genotypes 2/3. Consider treatment for all patients with genotypes 1/4, especially if there is significant liver fibrosis (Ishak grade F3 or more) (LoE: I). • Treatment in all genotypes should be with pegylated interferon weekly plus ribavirin at 1000–1200mg daily, supported by erythropoietin/growth factors if necessary (LoE: I). • Treat patients with genotype 2 or 3 infection for 24 weeks if there is an RVR (II), otherwise for 48 weeks (I). • Treat patients with genotypes 1 and 4 for 48 weeks if there is an RVR, or 72 weeks if there was a 2 log₁₀ drop but detectable HCV RNA at week 12 and they become PCR negative at 24 weeks (LoE: I). <p style="text-align: center;">ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte LL
<p>Ghany et al. 2009: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. [24]</p>	<p><u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-HCV testing should be performed in all HIV-infected persons (Class I, Level B). • HCV RNA testing should be performed to confirm HCV infection in HIV-infected persons who are positive for anti-HCV, as well as in those who are negative and have evidence of unexplained liver disease (Class I, Level B). • Hepatitis C should be treated in the HIV/HCV co-infected patient in whom the likelihood of serious liver disease and a treatment response are judged to outweigh the risk of morbidity from the adverse effects of therapy (Class I, Level A). • Initial treatment of hepatitis C in most HIVinfected patients should be peginterferon alfa plus ribavirin for 48 weeks at doses recom-

	<p>mended for HCV mono-infected patients (see recommendation 13) (Class I, Level A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • When possible, patients receiving zidovudine (AZT) and especially didanosine (ddl) should be switched to an equivalent antiretroviral agent before beginning therapy with ribavirin (Class I, Level C). • HIV-infected patients with decompensated liver disease (CTP Class B or C) should not be treated with peginterferon alfa and ribavirin and may be candidates for liver transplantation (Class IIa, Level C).
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte LL
<p>EASL Clinical Practice Guidelines 2011: Management of hepatitis C virus infection. [19]</p>	<p><u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indications for HCV treatment are identical to those in patients with HCV mono-infection (LoE: B; GoR: 2). • The same pegylated IFN-α regimen should be used in HIVco-infected patients as in patients without HIV infection, but ribavirin should always be weight-based dosed (LoE: B; GoR: 2). • Longer treatment duration (72 weeks for genotype 1) may be needed (LoE: B; GoR: 2) and 48 weeks for genotypes 2 and 3) may be needed (LoE: B; GoR: 2).
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • LL nach dem GRADE-approach [High (A), moderate (B) or low (C). The GRADE system offers two grades of recommendation: strong (1) or weak (2)]
<p>NICE 2012: Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. [36]</p>	<p><u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The Committee considered the use of boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin in patients with HCV infection who are co-infected with HIV*. <p>* Although these patients were not represented in the pivotal clinical trials, based on the current evidence available, the Committee concluded that there was no reason to make any different provision for these patients.</p>
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
<p>NICE 2012: Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. [38]</p>	<p><u>Patients with HCV infection who are co-infected with HIV:</u></p> <p>The Committee considered what impact excluding from trials patients co-infected with HIV and intravenous drug users had on the generalisability of the results to the UK population. It concluded that although these patients were not represented in the pivotal clinical trials, based on the current evidence available, there was no reason to make any different provision for these patients.</p>
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
<p>NICE 2010: Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of</p>	<p><i>Peginterferon alfa-2a</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • People co-infected with HIV should also be treated for 48 weeks, regardless of genotype. <p><i>Peginterferon alfa-2b</i></p>

<p>chronic hepatitis C. [37]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • People co-infected with HIV should be treated for 48 weeks regardless of HCV genotype. <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
<p>New York State Department of Health (NYSDH) 2010: Hepatitis C virus.[39]</p>	<p>RECOMMENDATIONS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pegylated interferon with ribavirin for 48 weeks is the standard recommended therapy for HIV/HCV co-infected patients with chronic HCV. (LoE: A; GoR:I) • Weight-based ribavirin dosing is recommended in HIV/HCV co-infected patients with genotypes 1, 4, 5, and 6. (LoE:A; GoR:I) <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematische Literaturrecherche; LL wurde entwickelt anhand NICE single technology appraisal
<p>Yee et al. 2012: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. The American Journal of Gastroenterology 2012; 107 (5): 669-89.[50]</p>	<p><i>Patienten mit HIV / HCV-Ko-Infektionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with controlled HIV infection and evidence of liver disease on biopsy should be considered for HCV antiviral therapy (Class I, Level B). • Patients should be treated with PegIFN – RBV at doses similar to those with HCV mono-infection (Class I, Level B). • Patients should be treated with PegIFN – RBV for 48 weeks, regardless of genotype (Class I, Level A). <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte LL
<p>Sarazin et al: - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. [42]</p>	<p><i>Patienten mit HIV / HCV-Ko-Infektionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei HIV-positiven Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C kommt es zu einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung. Diese Progression ist bei fortgeschrittenem Immundefekt besonders rasch. Daher sollte eine Behandlungsindikation großzügig gestellt werden. (B) • HIV-positive Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C tragen ein erhöhtes Risiko, unter einer antiretroviralen Therapie (HAART) Lebertoxizität zu entwickeln. Bei der Auswahl der antiretroviralen Medikamente sind daher Substanzen mit geringem lebertoxischem Potential zu bevorzugen. (B) • Eine gleichzeitige Hepatitis C ist keine Kontraindikation für eine antiretrovirale Therapie. (A) <p>Konsens: 100%</p> <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenzbasierte S3-LL • Die Leitlinien-Erstellung wurde am 12.11.2007 begonnen und am 07.09.2009 formal abgeschlossen. • Gültigkeit abgelaufen-LL wird z.Zt. überprüft

<p>Ghany et al. 2011: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the study of Liver diseases. <i>Hepatology</i> 2011; 54(4):1433-44. [23]</p>	<p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who develop anemia on protease inhibitor-based therapy for chronic hepatitis C should be managed by reducing the ribavirin dose (Class 2a, Level A). • Patients on protease inhibitor-based therapy should undergo close monitoring of HCV RNA levels and the protease inhibitors should be discontinued if virological breakthrough (>1 log increase in serum HCV RNA above nadir) is observed (Class 1, Level A). • Patients who fail to have a virological response, who experience virological breakthrough, or who relapse on one protease inhibitor should not be re-treated with the other protease inhibitor (Class 2a, Level C).
<p>Yee et al. Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. <i>The American Journal of Gastroenterology</i> 2012; 107 (5): 669-89. [50]</p>	<p>Recommendations for dose modification:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PegIFN alfa and RBV doses should be reduced in response to decreases in white blood cells, neutrophils, hemoglobin, or platelets, as outlined in Table 5 (Class I, Level A). • If RBV is stopped for 7 days or more in patients who are concomitantly receiving BOC or TVR, then the PI also should be permanently discontinued (Class I, Level A). • HCV PIs should be either continued at full dose or discontinued (Class I, Level A). • Initial management of HCV treatment-related anemia should consist of RBV dose reduction in a symptomatic patient with a hemoglobin < 10g/ dl, or as clinically indicated. Erythropoietin may be administered in patients with symptomatic anemia related to PegIFN – RBV therapy with or without BOC / TVR to limit anemia-related RBV dose reductions or dose discontinuations (Class II, Level C). • Initial management of HCV treatment-related neutropenia should consist of PegIFN dose reduction for an ANC < 750, or as clinically indicated. Granulocyte colony-stimulating factor should not be given as primary therapy to prevent PegIFN alfa dose reductions (Class I, Level C). <p>Recommendations for treatment monitoring:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients should be monitored for treatment-related adverse effects at intervals of at least 2 weeks early in the course of therapy, and at intervals of 1 – 2 months during treatment as clinically indicated (Class I, Level C). • Patient adherence to therapy should be assessed at every visit (Class I, Level C). • Patients should be evaluated for depression, suicidal ideation, alcohol, and illicit drug use at each visit (Class I, Level C). • Patients should be counseled about avoiding pregnancy by using two forms of contraception during treatment and for 6 months post-treatment, and pregnancy tests should be performed as indicated in. • If a patient is receiving a BOC- or TVR-containing regimen, two alternative effective methods of contraception, such as intrauterine devices and barrier methods, should be used in at-risk patients and partners during and for at least 6 months after treatment

	<p>(Class I, Level B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum markers of biochemical and virologic response should be measured, and treatment-related adverse effects monitored at intervals as outlined (Class I, Level C). • In patients receiving TVR – PegIFN – RBV, all treatment should be stopped if any of the following occur: (i) HCV RNA level > 1,000 IU / ml at week 4 or 12; or (ii) detectable HCV RNA levels at week 24 or at any timepoint thereafter; or (iii) HCV RNA rebounds at any timepoint (≥ 1 log₁₀ increase from the nadir HCV RNA) (Class I, Level C). • In patients receiving BOC– PegIFN– RBV, all treatment should be stopped if any of the following occur: (i) HCV RNA level ≥ 100 IU / ml at week 12 with a BOC-containing regimen; or (ii) detectable HCV RNA levels at week 24 or at any timepoint thereafter; or (iii) HCV RNA rebounds at any timepoint (≥ 1 log₁₀ increase from the nadir HCV RNA; Class I, Level C). • If virologic failure occurs with a BOC- or TVR-containing regimen, the other PI must not be substituted (Class I, Level C).
--	--

Zusätzliche Referenzen

<p>Sarazin et al. 2012: Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. [42]</p>	<p>Genotyp 1:</p> <p><i>Ersttherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion profitieren signifikant von der Triple-Therapie und sollten primär mit einer proteaseinhibitorbasierten Therapie behandelt werden. • Bei unvorbehandelten Patienten mit günstigen Voraussetzungen für ein rasches virologisches Ansprechen (RVR) auf eine PEG-Interferon/Ribavirin Therapie (d. h. keine fortgeschrittene Fibrose, HCVRNA < 600 000 – 800 000 IU/ml, günstiger IL28B-Genotyp) kann auch primär eine alleinige Therapie mit PEG-Interferon plus Ribavirin erwogen werden. • Dies sollte individuell mit dem Patienten besprochen werden. <p><i>Re-Therapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit fehlendem dauerhaften Ansprechen auf eine antivirale Vortherapie leitet sich die prinzipielle Indikation zur Re-Therapie aus der bereits erfolgten Vorbehandlung ab. • Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) sollten eine Re-Therapie mit einem Proteaseinhibitor basierten Regime erhalten. • Das individuelle Ausmaß des Ansprechens (virale Suppression) auf die Vorbehandlung mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin stellt den entscheidenden Faktor für die Effektivität und den Erfolg der Triple-Re-Therapie dar <p>Genotyp 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die antivirale Wirkung von Telaprevir in der Monotherapie beim HCV-Genotyp 4 ist gering. • In Kombination mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin konnte jedoch eine erhebliche Reduktion der Viruslast um mehr als 4 log₁₀ Stufen innerhalb von 15 Tagen induziert <p>Werden</p>
---	---

	<p>Koinfektionen HIV/HCV-Koinfektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion bestand die Standardtherapie bisher aus einer Behandlung mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin (1000 – 1200 mg/d) über 48 Wochen bei RVR und Fibrosegrad < F2 und ansonsten über 72 Wochen. • Mit der Zulassung der beiden HCV-Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir haben sich nun die therapeutischen Optionen für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion erweitert.
<p>Vogel et al. 2010: HIV- und Hepatitis-C-Koinfektion. [48]</p>	<p>Therapie der akuten Hepatitis-C-Infektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie der Wahl ist eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. • HIV-positive Patienten sollten unabhängig vom HCV-Genotyp eine gewichtsadaptierte Dosierung des Ribavirins erhalten. • Bisherige Studien zeigen, dass eine frühe Behandlung der akuten HCV-Infektion hohe Ausheilungsraten erreicht. <p>Non-Responder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Nicht-Ansprechen auf eine Therapie ist das weitere Vorgehen abhängig von der Ursache. • War das verwendete Interferon nicht pegyliert oder aber das Ribavirin niedrig dosiert kann eine „Re-Therapie“ sinnvoll sein. • Wurde hingegen aktuelle Empfehlungen für eine moderne Therapie berücksichtigt, sind eine erneute Therapie oder Interferon-Erhaltungstherapie nicht sinnvoll. • Neue Substanzen zur Behandlung der Hepatitis C stellen hier auch für HIV-positive Patienten eine Hoffnung auf bessere Behandlungsmöglichkeiten dar.

Hinweise zu den Leitlinien

Evidenzgraduierung bei Ghany 2011 und Yee 2012:

Class 1 Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation procedure or treatment is beneficial, useful, and effective

Class 2 Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment

Class 2a Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy

Class 2b Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion

Class 3 Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful

Level of Evidence Description

Level A Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses

Level B Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies

Level C Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 04.06.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Hepatitis C, Chronic explode all trees	1163
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]	913
#3	MeSH descriptor Drug Therapy explode all trees	108957
#4	#1 and #3	644
#5	#2 or #4	968
#6	(HCV):ti,ab,kw	2251
#7	(chronic):ti,ab,kw and (hepatitis):ti,ab,kw and (c):ti,ab,kw	2966
#8	#1 or #6 or #7	3882
#9	#8 and #3	877
#10	#9 or #2	1211
#11	#10 from 2008 to 2013	367

Cochrane Reviews [11] | Other Reviews [44] | Clinical Trials [293] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [3] | Economic Evaluations [16] | Cochrane Groups [xx]

→ importiert: 3 Cochrane Reviews, 32 Other Reviews, 2 Technology Assessments

SR, HTAs Pubmed am 04.06.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	("Hepatitis C, Chronic/drug therapy"[Mesh])	7089
2	((chronic[Title/Abstract]) AND hepatitis[Title/Abstract]) AND c[Title/Abstract]	24350
3	HCV[Title/Abstract]	36292
4	(#2) OR #3	47107
5	(drug[Title/Abstract]) AND therap*[Title/Abstract]	195162
6	(#4) AND #5	1992
7	(#1) OR #6	8564
8	"Hepatitis C, Chronic"[Mesh]	14787
9	"drug therapy"[MeSH Terms]	991227
10	(#8) AND #9	3564
11	(#7) OR #10	8933
12	(#11) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	407
13	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))	148897
14	(#13) AND #11	198

15	(#12) OR #14	438
16	(#15) AND ("2008/06/01"[PDAT] : "2013/06/04"[PDAT])	244

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 112 von 244 Treffer

Leitlinien in Pubmed am 04.06.2013

#	Suchfrage	Treffer
#1	("Hepatitis C, Chronic/drug therapy"[Mesh])	7089
#2	((chronic[Title/Abstract]) AND hepatitis[Title/Abstract]) AND c[Title/Abstract]	24350
#3	HCV[Title/Abstract]	36292
#4	(#2) OR #3	47107
#5	(drug[Title/Abstract]) AND therap*[Title/Abstract]	195162
#6	(#4) AND #5	1992
#7	(#1) OR #6	8564
#8	"Hepatitis C, Chronic"[Mesh]	14787
#9	"drug therapy"[MeSH Terms]	991227
#10	(#8) AND #9	3564
#11	(#7) OR #10	8933
#12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	43
#13	(#11) AND guideline*[Title]	33
#14	(#12) OR #13	59
#15	(#14) AND ("2008/06/01"[PDAT] : "2013/06/04"[PDAT])	39

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 26 von 39 Treffer

Literatur:

1. **Alavian SM, Behnava B, Tabatabaei SV.** The comparative efficacy and safety of peginterferon alpha-2a vs. 2b for the treatment of chronic HCV infection: a meta-analysis. *Hepat Mon* 2010; 10 (2): 121-31.
2. **Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnava B, Mahboobi N.** Optimal duration of treatment for HCV genotype 1 infection in slow responders: a meta-analysis. *Hepat Mon* 2011; 11 (8): 612-9.
3. **Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S.** Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (4): 397-404.
4. **Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C.** Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010; 51 (4): 1176-84.
5. **Bota S, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Neghina AM, Danila M, Strain M.** Response to standard of care antiviral treatment in patients with HCV liver cirrhosis: a systematic review (Provisional abstract). *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2011; 20 (3): 293-8.
6. **Brok J, Gluud LL, Gluud C.** Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD005445.
7. **Brok J, Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C, Gluud C.** Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2009; (4): CD005527.
8. **Brook G, Main J, Nelson M, Bhagani S, Wilkins E, Leen C, Fisher M, Gilleece Y, Gilson R, Freedman A, Kulasegaram R, Agarwal K, Sabin C, Deacon-Adams C.** British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. *HIV Med* 2010; 11 (1): 1-30.
9. **Brook GM, Soriano V, Bergin C.** European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections. *Stand: 10/ 2010. Int J STD AIDS* 2010; 21 (10): 669-78.
10. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection. *Stand: Mai 2012. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012 - 52.* www.cadth.ca/media/pdf/Drug_Plan_Mgmt_Issues_en.pdf, Zugriff am 16.07.2012.
11. **Chan AH, Partovi N, Ensom MH.** The utility of therapeutic drug monitoring for ribavirin in patients with chronic hepatitis C--a critical review. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (12): 2044-63.
12. **Chou R, Carson S, Chan BK.** Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis of randomized trials. *J Viral Hepat* 2008; 15 (8): 551-70.
13. **Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R.** Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158 (2): 114-23.
14. **Christensen PB, Clausen MR, Krarup H, Laursen AL, Schlichting P, Weis N.** Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish

- national guidelines 2011. Dan Med J 2012; 59 (6): C4465. http://www.danmedi.dk/portal/page/portal/danmedi.dk/dmj_forside/PAST_ISSUE/2012/DMJ_2012_06/C4465, Zugriff am 10.06.2013.
15. **Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ.** Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8 105-30.
 16. **Cure S, Diels J, Gavart S, Bianic F, Jones E.** Efficacy of telaprevir and boceprevir in treatment-naive and treatment-experienced genotype 1 chronic hepatitis C patients: an indirect comparison using Bayesian network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (11): 1841-56.
 17. **Dang SS, Wang WJ, Wang XF, Li YP, Li M, Jia XL, Wang Y, Liu E, Zhao S.** Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59 (114): 461-8.
 18. **de Bruijne J., Buster EH, Gelderblom HC, Brouwer JT, de Knegt RJ, van Erpecum KJ, Schalm SW, Bakker CM, Zaaijer HL, Janssen HL, Reesink HW.** Treatment of chronic hepatitis C virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med* 2008; 66 (7): 311-22.
 19. **European Association for the Study of the Liver (EASL).** Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection, Stand: Juni 2011. *J Hepatol* 2011; 55 (2): 245-64.
 20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir. Berlin (Ger): G-BA 2012; (BAnz AT 10.05.2012 B3): http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf, Zugriff am 05.06.2013.
 21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir. Berlin (Ger): G-BA 2013; (BAnz. Nr. 52 (S. 1269) vom 30.03.2012): http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf, Zugriff am 05.06.2013.
 22. **Gevers TJ, Slavenburg S, van Oijen MG, Drenth JP.** Treatment extension benefits HCV genotype 1 patients without rapid virological response: a systematic review. *Neth J Med* 2011; 69 (5): 216-21.
 23. **Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB.** An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54 (4): 1433-44. www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/2011UpdateGenotype1HCVbyAASLD24641.pdf, Zugriff am 16.07.2012.
 24. **Ghany MG, Strader DB, Thoms DL, Seeff LB.** Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49 (4): 1335-74.
 25. **Gluud LL, Marchesini E, Iorio A.** Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (9): 2335-41.

26. **Gu L, Chen Q, Xie J, Yan Y, Wu G, Tan J, Liang B, Chen W, Wu P, Su L, Tang N.** Telaprevir for genotype 1 chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Pharmazie* 2012; 67 (12): 963-72.
 27. **Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J.** Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15 (17): i-210.
 28. **Hartwell D, Shepherd J.** Pegylated and non-pegylated interferon-alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25 (1): 56-62.
 29. **Haute Autorité de Santé (HAS).** Hepatite chronique C. Guide ALD no 6, Actes et prestations sur l'hepatite chronique C. Stand: Juni 2012. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé, 2012 http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_554271, Zugriff am 13.07.2012.
 30. **Iorio A, Marchesini E, Awad T, Gluud LL.** Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, 2010; (1): CD004888.
 31. **Katz LH, Goldvaser H, Gafter GA, Tur KR.** Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 infected slow-responder adult patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (9):
 32. **Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera BP, Ciria R, Gurusamy KS, Davidson BR, Burroughs AK.** Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (1): CD003617.pub2.
 33. **Leroy V, Serfaty L, Bourliere M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, Pol S, Zoulim F, Pageaux GP.** Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int* 2012; 32 (10): 1477-92.
 34. **Makara M, Horvath G, Gervain J, Par A, Szalay F, Telegdy L, Tornai I, Ujhelyi E, Hunyady B.** [Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis.]
- Ajanlas a B-, a C- es a D-virus hepatitiszek diagnosztikajara es antiviralis kezelesere. *Orv Hetil* 2012; 153 (10): 375-94.
35. **Marcellin P, Roberts SK, Reddy KR, Harrison SA, Jensen DM, Hadziyannis S, Diago M, Weltman M, Messinger D, Tatsch F, Rizzetto M.** Safety profile of standard- vs. high-dose peginterferon alfa-2a plus standard-dose ribavirin in HCV genotype 1/4 patients: pooled analysis from 5 randomized studies. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11 (6): 901-9.
 36. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C (TA 253), Stand: April 2012. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012 <http://guidance.nice.org.uk/TA253>, Zugriff am 16.07.2012.

37. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. Manchester (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence 2010; (TA200): <http://publications.nice.org.uk/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c-ta200/contents>, Zugriff am 04.06.2013.
38. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. Manchester (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence 2012; (TA252): <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf>, Zugriff am 04.06.2013.
39. **New York State Department of Health (NYSDH)**. Hepatitis C virus. Stand: Mai 2010. New York: New York State Department of Health, 2010 <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/hepatitis-c-virus-posted-09-23-2010.pdf>, Zugriff am 17.07.2012.
40. **Parikh M, Singh A, Sood G**. Extended treatment duration for treatment naive chronic hepatitis C genotype 1 late viral responders: a meta-analysis comparing 48 weeks vs 72 weeks of pegylated interferon and ribavirin. *J Viral Hepat* 2011; 18 (4): e99-103.
41. **Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, Fox R, Hayes PC, Leen C, Mills PR, Mutimer DJ, Ryder SD, Dillon JF**. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (6): 647-62.
42. **Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S**. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012, Stand: September 2009. *Z Gastroenterol* 2010; 48 (2): 289-351.
43. **Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, Bacon BR, Schoenfeld PS**. Meta-analysis: re-treatment of genotype I hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (8): 969-83.
44. **Singal AK, Jampana SC, Anand BS**. Peginterferon alfa-2a is superior to peginterferon alfa-2b in the treatment of naive patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (8): 2221-6.
45. **Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M**. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clin Ther* 2013; 35 (2): 190-7.
46. **Slavenburg S, Weggelaar I, van Oijen MG, Drenth JP**. Optimal length of antiviral therapy in patients with hepatitis C virus genotypes 2 and 3: a meta-analysis. *Antivir Ther* 2009; 14 (8): 1139-48.
47. **Smith LS, Nelson M, Naik S, Woten J**. Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 2011; 45 (5): 639-48.
48. **Vogel M, Boesecke C, Wasmuth JC, Rockstroh JK**. [HIV and hepatitis C co-infection] HIV- und Hepatitis-C-Koinfektion. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (23): 1186-91.

49. **Wilby KJ, Partovi N, Ford JA, Greanya E, Yoshida EM.** Review of boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2012; 26 (4): 205-10.
50. **Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, Monto A.** Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (5): 669-89.
51. **Zhao S, Cheng D, Liu E, Yu H, Yang H, Xue X, Chu Y.** Peginterferon vs. interferon in the treatment of different HCV genotype infections in HIV patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27 (12): 1183-92.