

IQWiG-Berichte – Nr. 300

Ledipasvir/Sofosbuvir
(Addendum zum Auftrag A14-44)

Addendum

Auftrag: A15-14
Version: 1.0
Stand: 30.04.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ledipasvir/Sofosbuvir
(Addendum zum Auftrag A14-44)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.04.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-14

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Catharina Brockhaus
- Michaela Florina Kerekes

Schlagwörter: Ledipasvir, Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Ledipasvir, Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung 1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten)	3
2.2 Fragestellung 1d (Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion)	9
2.3 Fragestellung 2 (Genotyp 1/4, Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose)..	15
2.4 Fragestellung 4 (Genotyp 4)	19
2.5 Zusammenfassung.....	23
3 Literatur	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studien und Fragestellungen, die im vorliegenden Addendum bewertet werden.....	2
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SIRIUS (Fragestellung 1c: Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten).....	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SIRIUS (Fragestellung 1c: Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten).....	4
Tabelle 4: Ergebnisse (SVR12, Mortalität, Nebenwirkungen) der Studie SIRIUS (Fragestellung 1c: Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten).....	5
Tabelle 5: Ergebnisse (SVR12 bzw. SVR24), Fragestellung 1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten): historischer Vergleich Ledipasvir/Sofosbuvir vs. Triple-Therapie.....	6
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen), Fragestellung 1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten): historischer Vergleich Ledipasvir/Sofosbuvir vs. Triple-Therapie.....	7
Tabelle 7: Charakterisierung der Studien ERADICATE und ION-4 (Fragestellung 1d: Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion).....	10
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien ERADICATE und ION-4 (Fragestellung 1d: Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion).....	10
Tabelle 9: Ergebnisse (SVR12, Mortalität, Nebenwirkungen) der Studien ERADICATE und ION-4 (Fragestellung 1d: Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion).....	12
Tabelle 10: Charakterisierung der Studie SOLAR-1 (Fragestellung 2: Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose).....	16
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SOLAR-1 (Fragestellung 2: Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose).....	17
Tabelle 12: Ergebnisse (SVR12, Mortalität, Nebenwirkungen) der Studie SOLAR-1 (Fragestellung 2: Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose).....	18
Tabelle 13: Charakterisierung der Studien SYNERGY und 1119 (Fragestellung 4: Genotyp 4).....	20
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien SYNERGY und 1119 (Fragestellung 4: Genotyp 4).....	21
Tabelle 15: Ergebnisse (SVR12, Mortalität, Nebenwirkungen) der Studien SYNERGY und 1119 (Fragestellung 4: Genotyp 4).....	22
Tabelle 16: Ledipasvir/Sofosbuvir - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die im vorliegenden Addendum bewerteten Fragestellungen.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
PEG	Peginterferon alfa
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virological response)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.04.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-44 (Ledipasvir/Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir Unterlagen zu 5 Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Auswertung der eingereichten Unterlagen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir Unterlagen zu 5 verschiedenen Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir eingereicht. Diese 5 Studien können 4 verschiedenen Fragestellungen gemäß der Dossierbewertung A14-44 zugeordnet werden [1]. In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die 5 Studien mit ihrer Zuordnung zu den Fragestellungen der Dossierbewertung A14-44 aufgeführt.

Tabelle 1: Studien und Fragestellungen, die im vorliegenden Addendum bewertet werden

Studie	Fragestellung gemäß Dossierbewertung A14-44 zu Ledipasvir/Sofosbuvir
SIRIUS (GS-US-337-0121) [2]	1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten)
ION-4 (GS-US-337-0115) [3]	1d (Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion)
SOLAR-1 (GS-US-337-0123) [4]	2 (Genotyp 1/4, Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose)
SYNERGY (CO-US-337-0117) [5] 1119 (GS-US-337-1119) [6]	4 (Genotyp 4)
HIV: humanes Immundefizienz-Virus.	

In den folgenden Abschnitten 2.1 bis 2.4 werden die Studien jeweils fragestellungsbezogen bewertet. Dabei wird für jede Fragestellung angegeben, ob diese Bewertung die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A14-44 [1] ändert. In Abschnitt 2.5 werden die Ergebnisse für die 4 Fragestellungen zusammengefasst.

2.1 Fragestellung 1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten)

Für Fragestellung 1c (therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1) hat der pU mit seiner Stellungnahme weitere Unterlagen zur Studie SIRIUS eingereicht [2]. Im Dossier zu Ledipasvir/Sofosbuvir hatte der pU diese Studie bereits in seinen historischen Vergleich eingeschlossen [7]. Die damals vorgelegten Unterlagen reichten für eine Bewertung der SIRIUS-Studie jedoch nicht aus [1].

Aus der SIRIUS-Studie allein kann keine Aussage zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet werden, da ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) fehlt. Die SIRIUS-Studie stellt allerdings eine wesentliche Erweiterung des historischen Vergleichs zwischen Ledipasvir/Sofosbuvir und der Triple-Therapie bei therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 1 aus der Dossierbewertung A14-44 dar. Für die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir über 24 Wochen lagen dort nur Ergebnisse aus einer Studie (ION-2) vor, und zwar für 109 (Gesamtpopulation) bzw. 22 (Untergruppe der Patienten mit Zirrhose) Patienten [1].

Nachfolgend werden zunächst das Design und die Ergebnisse der SIRIUS-Studie dargestellt. Im Anschluss daran wird der um die Studie SIRIUS erweiterte historische Vergleich zu Ledipasvir/Sofosbuvir beschrieben und geprüft, ob diese Erweiterung die Aussagen der Dossierbewertung A14-44 ändert.

Charakterisierung der SIRIUS-Studie

Die nachfolgenden Tabellen Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie SIRIUS.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SIRIUS (Fragestellung 1c: Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
SIRIUS	RCT, doppelblind, multizentrisch	Therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, die auf eine vorhergehende Behandlung mit PEG + RBV sowie eine vorhergehende Behandlung mit einer Triple-Therapie nicht angesprochen haben ^b	Gruppe 1: LDV/SOF (24W) (N = 77) (LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich + RBV-Placebo zweimal täglich)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Frankreich 09/2013 –11/2014
<p>a: Nur die für die Bewertung relevanten Arme werden dargestellt. b: stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b und nach Response zur Vorbehandlung CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl randomisierter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; W: Wochen</p>					

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SIRIUS (Fragestellung 1c: Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten)

Studie	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Patienten mit Zirrhose	Genotyp [1 / unbekannt oder andere]	Ausgangsviruslast [$< 800\,000$ / $\geq 800\,000$ IU/ml]	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere]	Therapieabbrecher
		MW (SD)	%	n (%)	%	%	%	n (%)
SIRIUS	78 ^a	57 (11)	28 / 72	78 (100)	100 / 0	15 / 85	96 / 4 / 0	0 (0)
<p>a: Angabe für Sicherheitspopulation; dabei wurde ein Patient aus Gruppe 2, der fälschlicherweise mit LDV/SOF behandelt wurde, Gruppe 1 zugeordnet. IU: internationale Einheiten; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; W: Wochen</p>								

Die SIRIUS-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-2-Studie. Insgesamt wurden 155 therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 und bereits bestehender Leberzirrhose in die SIRIUS-Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren sowohl mit einer dualen Therapie aus Peg-Interferon (PEG) und Ribavirin (RBV) als auch mit einer Triple-Therapie aus einem Proteaseinhibitor plus PEG plus RBV vorbehandelt. Die Studie war multizentrisch und wurde in Frankreich durchgeführt.

Die Patienten wurden den beiden Gruppen Ledipasvir/Sofosbuvir plus Placebo (24 Wochen Behandlungsdauer, Gruppe 1) bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin (12 Wochen Behandlungsdauer, Gruppe 2) zugeordnet. Nur in Gruppe 1 erfolgte die Behandlung gemäß Zulassung, weshalb Gruppe 2 für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist.

Ergebnisse der SIRIUS-Studie

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der SIRIUS-Studie für diejenigen Endpunkte, für die in der Dossierbewertung A14-44 zu Ledipasvir/Sofosbuvir ein historischer Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 1 möglich war [1]. Es handelt sich dabei um das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), die Mortalität sowie Ergebnisse zu Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbrüche wegen UE; ergänzend dargestellt: UE).

Tabelle 4: Ergebnisse (SVR12, Mortalität, Nebenwirkungen) der Studie SIRIUS (Fragestellung 1c: Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten)

Studie Endpunkt	LDV/SOF	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
SIRIUS (LDV/SOF 24W)		
SVR12	77	75 (97,4)
Mortalität	78	0 (0)
UE	78	68 (87,2)
SUE	78	8 (10,3)
Abbruch wegen UE	78	0 (0)
LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen		

Historischer Vergleich unter Einschluss der SIRIUS-Studie

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse des historischen Vergleichs Ledipasvir/Sofosbuvir (Behandlungsdauer 24 Wochen) vs. Triple-Therapie unter Einschluss der SIRIUS-Studie. Auf eine separate Darstellung für Patienten mit bzw. ohne Zirrhose wird dabei verzichtet, da Daten für Nebenwirkungen hierzu nicht separat vorliegen und zudem in der Dossierbewertung A14-44 keine unterschiedlichen Schlussfolgerungen für diese Patientengruppen getroffen wurden [1].

Zum Abgleich mit den Ergebnissen der Dossierbewertung A14-44 werden diese Ergebnisse ebenfalls in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Ergebnisse (SVR12 bzw. SVR24), Fragestellung 1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten): historischer Vergleich Ledipasvir/Sofosbuvir vs. Triple-Therapie

Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen ^a n (%) [Min-Max]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c	
					Responder	Non-Responder
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	186	183 (98,4) [97,4-99,1]	711	399 (56,1) [50,0-66,2]	1,75 [1,64; 1,88]; < 0,001	0,04 [0,01;0,11]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie ohne Studie SIRIUS (aus A14-44)	109	108 (99,1) [n. z.]	711	399 (56,1) [50,0-66,2]	1,77 [1,65; 1,89]; < 0,001	0,02 [0; 0,15]; < 0,001

a: eigene Berechnung
b: eigene Berechnung, asymptotisch
c: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])
KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen), Fragestellung 1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten): historischer Vergleich Ledipasvir/Sofosbuvir vs. Triple-Therapie

Endpunkt Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N ^a	Patienten mit Ereignissen ^a n (%) [Min-Max]	
Mortalität					
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	187	0 (0) [0-0]	717	4 (0,6) [0-0,8]	n. b.
LDV/SOF 24W vs. Triple- Therapie ohne Studie SIRIUS (aus A14-44)	109	0 (0) [n. z.]	717	4 (0,6) [0-0,8]	n. b.
UE					
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	187	156 (83,4) [80,7-87,2]	689	679 (98,5) [98,3-98,9]	n. b.
LDV/SOF 24W vs. Triple- Therapie ohne Studie SIRIUS (aus A14-44)	109	88 (80,7) [n. z.]	689	679 (98,5) [98,3-98,9]	n. b.
SUE					
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	187	14 (7,5) [5,5-10,3]	689	86 (12,5) [8,3-14,1]	0,60 [0,35; 1,03]; 0,059
LDV/SOF 24W vs. Triple- Therapie ohne Studie SIRIUS (aus A14-44)	109	6 (5,5) [n. z.]	689	86 (12,5) [8,3-14,1]	0,44 [0,20; 0,98]; 0,036
Abbruch wegen UE					
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	187	0 (0) [0-0]	689	45 (6,5) [5,5-9,2]	0,04 [0,00; 0,65]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. Triple- Therapie ohne Studie SIRIUS (aus A14-44)	109	0 (0) [n. z.]	689	45 (6,5) [5,5-9,2]	0,07 [0; 1,12]; 0,009 ^d
a: eigene Berechnung b: eigene Berechnung (asymptotisch) c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]) d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. b.: nicht berechnet; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen					

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12/SVR24)

Der Einschluss der SIRIUS-Studie ändert das Ergebnis des historischen Vergleichs für den Endpunkt SVR12/SVR24 nicht wesentlich. Damit ändert sich auch die Schlussfolgerung der

Dossierbewertung A14-44 zu diesem Endpunkt nicht: Es gibt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Mortalität und Nebenwirkungen

Der Einschluss der SIRIUS-Studie ändert das Ergebnis des historischen Vergleichs für den Endpunkt Mortalität nicht.

Für den Endpunkt SUE zeigt der historische Vergleich unter Einschluss der SIRIUS-Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Ledipasvir/Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der historische Vergleich ohne Einschluss der SIRIUS-Studie zeigte hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Wie in der Dossierbewertung A14-44 beschrieben sind die Ergebnisse zur Mortalität und zu UE aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten nur eingeschränkt interpretierbar. Daher wurde in der Dossierbewertung A14-44 kein Vorteil von Ledipasvir/Sofosbuvir für SUE abgeleitet, da kein dramatischer Effekt vorlag [1]. Insofern ändert sich die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A14-44 zum Endpunkt SUE durch Einschluss der Studie SIRIUS nicht.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde in der Dossierbewertung A14-44 kein Vorteil von Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet, da in den Studien zur Vergleichstherapie zum Teil die Operationalisierung des Endpunkts unklar war (Abbruch eines, zweier oder aller Wirkstoffe) [1]. Daran ändert auch der Einschluss der SIRIUS-Studie nichts. Der beobachtete Unterschied kann also allein oder wesentlich dadurch bedingt sein, dass sich die Operationalisierung des Endpunkts zwischen den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir einerseits und den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie andererseits unterscheidet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen ändert der Einschluss der SIRIUS-Studie die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A14-44 zur Mortalität und zu Nebenwirkungen nicht: Es ergibt sich insgesamt kein Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegt.

Zusammenfassung

Der Einschluss der SIRIUS-Studie ändert die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A14-44 für Fragestellung 1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten) nicht: Es gibt für diese Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.2 Fragestellung 1d (Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion)

Für die Fragestellung 1d (Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion) hat der pU Unterlagen zur Studie ION-4 mit den Stellungnahmen eingereicht [3]. Er hat allerdings keinen vollständigen historischen Vergleich unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ION-4-Studie vorgelegt. Wie in der Dossierbewertung A14-44 zu Ledipasvir/Sofosbuvir beschrieben, hat der pU die Ergebnisse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur exemplarisch recherchiert und dargestellt [1,7]. Der pU argumentiert allerdings in seiner Stellungnahme, dass sich für Ledipasvir/Sofosbuvir die Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen zwischen Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion nicht wesentlich unterscheiden und daher eine gemeinsame Aussage unabhängig vom Vorliegen einer HIV-Koinfektion getroffen werden könnte [9].

Nachfolgend werden das Design und die Ergebnisse der ION-4-Studie zu den Endpunkten dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Mortalität und Nebenwirkungen dargestellt. Der Vollständigkeit halber werden diese Informationen auch für die Studie ERADICATE präsentiert, in der die Patienten ebenfalls mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt wurden und die der pU bereits im Dossier in seinen unvollständigen historischen Vergleich eingeschlossen hatte [10,11].

Im Anschluss an diese Darstellung wird geprüft, ob sich auf Basis der Daten zu den Studien ION-4 und ERADICATE im Abgleich mit den Ergebnissen der historischen Vergleiche zu Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion Aussagen für Patienten mit HIV-Koinfektion ableiten lassen.

Charakterisierung der Studien ERADICATE und ION-4

Die nachfolgenden Tabellen Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studien ERADICATE und ION-4.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studien ERADICATE und ION-4 (Fragestellung 1d: Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
ERADICATE	Einarmig, offen, multizentrisch	Therapienaive ^a Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose und HIV-Koinfektion	LDV/SOF 12W (N = 50) (LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	USA 06/2013 – 08/2014 ^b
ION-4	Einarmig, offen, multizentrisch	Therapienaive ^a und therapieerfahrene ^a Erwachsene mit CHC Genotyp 1 oder 4, mit oder ohne Zirrhose, mit HIV-Koinfektion ^c	LDV/SOF 12W (N = 335) (LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich)	Screening: 28–42 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Kanada, Neuseeland, USA 02/2014 – 01/2015

a: in Bezug auf antivirale Therapie der HCV-Infektion
b: Datenschnitt für die primäre Analyse, geplantes Studienende: 04/2015.
c: Patienten waren antiretroviral vorbehandelt (mit Efavirenz, Rilpivirin oder Raltegravir) und sollten diese Behandlung während der Studie weiterführen.
CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n: Anzahl Patienten in der relevanten Teilpopulation; W: Wochen

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien ERADICATE und ION-4 (Fragestellung 1d: Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion)

Studie	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Patienten mit Zirrhose	Genotyp [1 / unbekannt oder andere]	Ausgangsviruslast [$< 800\,000$ / $\geq 800\,000$ IU/ml]	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere]	Therapieabbrecher
		MW (SD)	%	n (%)	%	%	%	n (%)
ERADICATE	50	k. A.	26 ^a / 74 ^a	0 (0)	98 / 2	46 ^a / 54 ^a	14 ^a / 84 ^a / 2 ^a	0 (0)
ION-4	335	52 (8)	18 / 82	67 (20)	98 / 2	11 / 89	61 / 34 / 5	9 (2,7)

a: eigene Berechnung
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IU: internationale Einheiten; k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; W: Wochen

ERADICATE

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

ION-4

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

Die Patienten wurden über 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt. Patienten mit Zirrhose sollen gemäß Fachinformation in der Regel über 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir behandelt werden. Nur bei einem geringen Risiko einer Krankheitsprogression kann eine verkürzte Behandlung über 12 Wochen in Betracht gezogen werden [12]. Ein geringes Risiko einer Krankheitsprogression war jedoch kein Einschlusskriterium der ION-4-Studie, sodass die Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose nur eingeschränkt zu verwerten sind.

Ergebnisse der Studien ERADICATE und ION-4

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Studien ERADICATE und ION-4 zu den Endpunkten SVR12, Mortalität und Nebenwirkungen. Für die ION-4-Studien werden auch die Ergebnisse zum SVR12 in den Untergruppen der Patienten mit bzw. ohne Zirrhose sowie für therapienaive bzw. therapieerfahrene Patienten präsentiert. Entsprechende Ergebnisse standen für die anderen Endpunkte nicht zur Verfügung.

Tabelle 9: Ergebnisse (SVR12, Mortalität, Nebenwirkungen) der Studien ERADICATE und ION-4 (Fragestellung 1d: Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion)

Studie Endpunkt Untergruppe	LDV/SOF	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
ERADICATE (LDV/SOF 12W)		
SVR12	50	49 (98,0)
Mortalität	50	0 (0)
UE	50	50 (100)
SUE	50	1 (2)
Abbruch wegen UE	50	0 (0)
ION-4 (LDV/SOF 12W)		
SVR12	335	321 (95,8)
therapienaiv	150	142 (94,7)
ohne Zirrhose	130	125 (96,2)
mit Zirrhose	20	17 (85,0)
therapieerfahren	185	179 (96,8)
ohne Zirrhose	138	133 (96,4)
mit Zirrhose	47	46 (97,9)
Mortalität	335	1 (0,3)
UE	335	257 (76,7)
SUE	335	8 (2,4)
Abbruch wegen UE	335	0 (0)
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen		

In den beiden Studien ERADICATE und ION-4 erreichten gut 95 % der therapienaiven sowie der therapieerfahrenen Patienten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen unter Ledipasvir/Sofosbuvir. SUE traten bei ca. 2 % der Patienten auf, Abbrüche wegen UE traten in den beiden Studien nicht auf.

Die Ergebnisse sind für Patienten mit Zirrhose aus den zuvor genannten Gründen (Behandlungsdauer nur 12 Wochen ohne Nachweis eines geringen Risikos für eine Krankheitsprogression) nur eingeschränkt verwertbar. Bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose ist SVR12-Rate mit 85 % geringer als in den anderen Untergruppen, allerdings wurden auch nur 20 therapienaive Patienten mit Zirrhose eingeschlossen.

Abgleich mit den Ergebnissen der historischen Vergleiche zu Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion

Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen

Die in der ERADICATE und der ION-4-Studie bei Patienten mit HIV-Koinfektion beobachteten SVR12-Raten liegen für die meisten Untergruppen der Patienten mit Genotyp 1 im Bereich der Raten, die bei Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion unter Ledipasvir/Sofosbuvir beobachtet wurden [1]. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der therapienaiven Patienten mit Zirrhose, für die insgesamt nur wenige Daten vorliegen. Zudem liegen für Patienten mit Zirrhose keine Daten für die Behandlungsdauer über 24 Wochen vor.

Die Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU für Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion nicht vollständig vorgelegt [7]. Allerdings zeigten sowohl die vom pU in seinem Dossier beschriebenen als auch die in der Dossierbewertung A14-44 zusätzlich genannten Studien bei diesen Patienten durchweg deutlich geringere SVR-Raten als die Studien, die bei Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion im historischen Vergleich berücksichtigt wurden [1,7]. Dies gilt für therapienaive wie therapieerfahrene Patienten sowie für Patienten mit und ohne Zirrhose gleichermaßen. Für Patienten mit HIV-Koinfektion kann daher für die vorliegende Bewertung angenommen werden, dass ein dauerhaftes virologisches Ansprechen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie höchstens so häufig erreicht wird wie bei Patienten ohne HIV-Koinfektion. Es ist nicht zu erwarten, dass Studien bei Patienten mit HIV-Koinfektion, die vom pU nicht in seinen historischen Vergleich eingeschlossen wurden, dies grundlegend infrage stellen.

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

Ergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen

Auch die Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen der Studien ERADICATE und ION-4 liegen im Bereich der bei Patienten ohne HIV-Koinfektion unter Ledipasvir/Sofosbuvir beobachteten Ergebnisse [1]. Dies gilt allerdings nur für eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir über 12 Wochen, da Daten für eine Behandlung über 24 Wochen bei Patienten mit HIV-Koinfektion nicht vorliegen. Diese sind jedoch für eine Einschätzung der UE bei Patienten mit Zirrhose erforderlich, da eine kürzere Behandlung über 12 Wochen bei diesen Patienten nur im Ausnahmefall infrage kommt (siehe oben).

Die (vom pU unvollständig vorgelegten) Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen nicht erkennen, dass bei Patienten mit HIV-Koinfektion deutlich weniger UE auftreten als bei Patienten mit HIV-Koinfektion [1,7]. Die Daten sind allerdings zu unsicher, um von einer ähnlichen Ereignisrate für diese beiden Patientengruppen auszugehen. Für den Vergleich mit einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir über 12 Wochen ist dies jedoch nur wenig

relevant, weil zum einen in den Studien zur 12-Wochen-Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir nur wenige SUE und praktisch keine Abbrüche wegen UE beobachtet wurden. Zum anderen wurde in der Dossierbewertung A14-44 aufgrund der unsicheren Datenlage die Aussage „kein Anzeichen für einen größeren Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir“ aus den historischen Vergleichen bei Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion abgeleitet [1]. Diese Aussage lässt sich auch für Patienten mit HIV-Koinfektion (jedoch nur für Patienten ohne Zirrhose) aus den vorliegenden Daten ableiten.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich, dass für Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion ohne Zirrhose die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten ohne HIV-Koinfektion herangezogen werden können. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion ohne Zirrhose.

Für Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion mit Zirrhose liegen weiterhin keine ausreichenden Daten vor. Die Schlussfolgerung der Dossierbewertung A14-44 ändert sich für diese Patientengruppe daher nicht: Der Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir ist für diese Patientengruppe nicht belegt.

2.3 Fragestellung 2 (Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose)

Für Fragestellung 2 (Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose) hat der pU mit seiner Stellungnahme weitere Unterlagen zur Studie SOLAR-1 eingereicht [4]. Im Dossier zu Ledipasvir/Sofosbuvir hatte der pU diese Studie bereits dargestellt. Die damals vorgelegten Unterlagen reichten für eine Bewertung der SOLAR-1-Studie jedoch nicht aus.

Aus der SOLAR-1-Studie allein kann keine Aussage zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet werden, da ein Vergleich mit der vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (keine antivirale Therapie) fehlt. Wie in der Dossierbewertung A14-44 ausgeführt, ist auch unter der Annahme, dass unter der vom pU gewählten Vergleichstherapie kein dauerhaftes virologisches Ansprechen auftritt (entsprechend einer Rate für den Endpunkt SVR12 von 0%), ein solcher Vergleich erforderlich [1]. Denn in der SOLAR-1-Studie traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Ledipasvir/Sofosbuvir bei ca. 40 % der Patienten auf (siehe Tabelle 12). Das heißt: Dem positiven Ergebnis (SVR-Rate) steht ein bedeutsames negatives Ergebnis (SUE-Rate) gegenüber. Eine Abwägung dieser positiven und negativen Ergebnisse im Abgleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nur dann sachgerecht möglich, wenn auch das negative Ergebnis (SUE-Rate) für die Vergleichstherapie abgeschätzt werden kann. Der pU hat jedoch weder im Dossier noch in seiner Stellungnahme eine solche Abschätzung vorgenommen und daher auch keine sachgerechte Abwägung zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir vorgelegt [7,9]. Die neuen Unterlagen zur SOLAR-1-Studie ändern daher die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A14-44 nicht.

Ergänzend werden in den nachfolgenden Tabellen Design, Population und Ergebnisse der Studie SOLAR-1 dargestellt.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studie SOLAR-1 (Fragestellung 2: Genotyp 1/4, Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
SOLAR-1	RCT ^b , offen, parallel, multizentrisch	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 und 4 ^c mit fortgeschrittener Lebererkrankung vor und nach Transplantation	Kohorte A (vor Lebertransplantation) Gruppe 1 (CPT Klasse B): LDV/SOF + RBV 24W (N = 29) Gruppe 2 (CPT Klasse C): LDV/SOF + RBV 24W (N = 26) Kohorte B (nach Lebertransplantation) Gruppe 5 (CPT Klasse B): LDV/SOF + RBV 24W (N = 26) Gruppe 6 (CPT Klasse C): LDV/SOF + RBV 24W (N = 4) (Intervention jeweils LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich + RBV oral gewichtsabhängig 1000–1200 mg/Tag) ^d	Screening: 28 Tage Behandlungsphase: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 05/2013 – 01/2015 ^e
<p>a: Nur die für die Fragestellung 2 relevanten Arme werden dargestellt (Patienten mit dekompenzierter Zirrhose und Behandlungsdauer 24 Wochen).</p> <p>b: Nach Studieneinschluss wurden die Patienten in 2 Kohorten (vor und nach Transplantation) aufgeteilt. Nach der Schweregrad der Erkrankung wurden die Kohorten in weitere 7 Gruppen unterteilt, diese wurden jeweils zu 12 oder 24 Wochen Behandlung randomisiert.</p> <p>c: In den relevanten Armen wurde nur 1 Patient mit Genotyp 4 eingeschlossen (in der Gruppe 5). Die Studie SOLAR-1 ist daher für Aussagen bei Patienten mit Genotyp 4 ungeeignet.</p> <p>d: In der Kohorte A betrug die RBV-Anfangsdosis 600 mg/Tag. Diese konnte bei guter Verträglichkeit und Hämoglobin > 10 g/dL auf 1000–1200 mg/Tag erhöht werden.</p> <p>e: Datenschnitt für Interimsanalyse nach 12 Wochen Nachbeobachtung, bzw. Lebertransplantation, die Studie läuft noch.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; CPT: Child-Pugh-Turcotte Score; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl randomisierter Patienten; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; W: Wochen</p>					

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SOLAR-1 (Fragestellung 2: Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose)

Studie Studienarm	N	Alter	Geschlecht	Genotyp	Ausgangs-	Ethnie	Therapie-
		[Jahre]	[w / m]	[1 / unbekannt oder andere]	viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml]	[Weiß / Schwarz / Andere]	abbrecher
		MW (SD)	%	%	%	%	n (%)
SOLAR-1							
Gruppe 1 (CPT Klasse B) 24W	29	58 (7)	38 / 62	100 / 0	k. A.	90 / 10 / 0	4 (13,8)
Gruppe 2 (CPT Klasse C) 24W	26	59 (5)	31 / 69	100 / 0	k. A.	92 / 4 / 4	4 (15,4)
Gruppe 5 (CPT Klasse B) 24 W	26	61 (7)	12 / 88	96 / 4	k. A.	92 / 8 / 0	4 (15,4)
Gruppe 6 (CPT Klasse C) 24W	4	61 (2)	0 / 100	100 / 0	k. A.	100 / 0 / 0	1 (25,0)
CPT: Child-Pugh-Turcotte Score; IU: internationale Einheiten; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; W: Wochen							

Tabelle 12: Ergebnisse (SVR12, Mortalität, Nebenwirkungen) der Studie SOLAR-1 (Fragestellung 2: Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose)

Studie Endpunkt Gruppe	LDV/SOF + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
SOLAR-1		
SVR12		
Gruppe 1 (CPT Klasse B) 24W	27 ^a	24 (88,9)
Gruppe 2 (CPT Klasse C) 24W	23 ^a	20 (87,0)
Gruppe 5 (CPT Klasse B) 24W	26	23 (88,5)
Gruppe 6 (CPT Klasse C) 24W	4	3 (75,0)
Mortalität		
Gruppe 1 (CPT Klasse B) 24W	29	2 (6,9)
Gruppe 2 (CPT Klasse C) 24W	26	1 (3,8)
Gruppe 5 (CPT Klasse B) 24W	26	2 (7,7)
Gruppe 6 (CPT Klasse C) 24W	4	0 (0)
UE		
Gruppe 1 (CPT Klasse B) 24W	29	28 (96,6)
Gruppe 2 (CPT Klasse C) 24W	26	26 (100)
Gruppe 5 (CPT Klasse B) 24W	26	26 (100)
Gruppe 6 (CPT Klasse C) 24W	4	4 (100)
SUE		
Gruppe 1 (CPT Klasse B) 24W	29	10 (34,5)
Gruppe 2 (CPT Klasse C) 24W	26	11 (42,3)
Gruppe 5 (CPT Klasse B) 24W	26	11 (42,3)
Gruppe 6 (CPT Klasse C) 24W	4	3 (75,0)
Abbruch wegen UE ^a		
Gruppe 1 (CPT Klasse B) 24W	29	2 (6,9)
Gruppe 2 (CPT Klasse C) 24W	26	2 (7,7)
Gruppe 5 (CPT Klasse B) 24W	26	3 (11,5)
Gruppe 6 (CPT Klasse C) 24W	4	0 (0)
a: 2 Patienten der Gruppe 1 sowie 3 Patienten der Gruppe 3 gingen nicht in die Bewertung ein, da sie während der Behandlung mit LDV/SOF eine Lebertransplantation erhielten.		
b: Abbruch der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir		
CPT: Child-Pugh-Turcotte Score; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen		

2.4 Fragestellung 4 (Genotyp 4)

Für Fragestellung 4 (Genotyp 4) hat der pU mit seiner Stellungnahme Unterlagen zu den Studien SYNERGY und 1119 eingereicht [5,6]. Im Dossier zu Ledipasvir/Sofosbuvir hatte der pU keine Ergebnisse zur Fragestellung 4 vorgelegt, die beiden Studien SYNERGY und 1119 waren im Dossier als laufend gekennzeichnet [7].

Aus den beiden Studien SYNERGY und 1119 allein kann allerdings keine Aussage zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir bei Genotyp 4 abgeleitet werden, da ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt. Ohne einen entsprechenden Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist keine sachgerechte Abwägung von Nutzen und Schaden für Ledipasvir/Sofosbuvir möglich. Einen solchen Vergleich (z. B. als historischen Vergleich) hat der pU jedoch auch mit seiner Stellungnahme nicht vorgelegt.

Die Unterlagen zu den Studien SYNERGY und 1119 ändern daher die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A14-44 nicht. Ergänzend werden in den nachfolgenden Tabellen Design, Population und Ergebnisse der beiden Studien dargestellt.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studien SYNERGY und 1119 (Fragestellung 4: Genotyp 4)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossener Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
SYNERGY	Nicht randomisiert, offen, monozentrisch	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 4	Gruppe E: LDV/SOF 12W (N = 21) (LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: k. A.	USA 09/2013 – 02/2015
1119	Nicht randomisiert, offen, multizentrisch	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 4 und 5 ^b	Gruppe 1 (GT 4 TN): LDV/SOF 12W (N = 22) Gruppe 2 (GT 4 TE): LDV/SOF 12W (N = 22) (jeweils LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich)	Screening: 28–42 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis 24 Wochen	Frankreich 03/2014 – 11/2014 ^c
<p>a: Nur die für Fragestellung 4 relevanten Arme werden dargestellt (Patienten mit CHC Genotyp 4). b: Bis zu 50 % Patienten in jeder Gruppe durften eine Zirrhose haben. c: Datenschnitt für Interimsanalyse nach 12 Wochen Nachbeobachtung, die Studie läuft noch. CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; TE: therapieerfahrene; TN: terapienaive; W: Wochen</p>					

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien SYNERGY und 1119 (Fragestellung 4: Genotyp 4)

Studie	N	Alter [Jahre]	Geschlecht [w / m]	Patienten mit Zirrhose	Genotyp [4 / unbekannt oder andere]	Ausgangs- viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml]	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere]	Therapie- abbrecher
		MW (SD)	%	n (%)	%	%	%	n (%)
SYNERGY (LDV/SOF 12W, Gruppe E)	21	55 (10)	33 / 67	7 (33)	100 / 0	38 / 62	52 / 43 / 5	1 (4,8)
1119 (LDV/SOF 12W, Gruppe 1 + 2)	44	51 (8,9)	36 / 64	10 (23)	100 / 0	30 / 70	82 / 18	0 (0)

CHC: chronische Hepatitis C; IU: internationale Einheiten; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; W: Wochen

Tabelle 15: Ergebnisse (SVR12, Mortalität, Nebenwirkungen) der Studien SYNERGY und 1119 (Fragestellung 4: Genotyp 4)

Studie Endpunkt	LDV/SOF	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
SYNERGY (LDV/SOF 12W, Gruppe E)		
SVR12	21	20 (95)
Patienten mit Zirrhose	7	k. A.
Patienten ohne Zirrhose	14	k. A.
Mortalität	21	0 (0)
UE	21	19 (90)
SUE	21	1 (5)
Abbruch wegen UE	21	0 (0)
1119 (LDV/SOF 12W, Gruppe 1 + 2)		
SVR12	44	41 (93,2)
Patienten mit Zirrhose	10	10 (100)
Patienten ohne Zirrhose	34	31 (91,2) ^a
Mortalität	44	0 (0)
UE	44	31 (70,5)
SUE	44	0 (0)
Abbruch wegen UE	44	0 (0)
a: Eigene Berechnung CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; W: Wochen		

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU mit den Stellungnahmen nachgereichten Unterlagen ändern die Schlussfolgerungen der Dossierbewertung A14-44 zu Ledipasvir/Sofosbuvir für die Fragestellung 1d (Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion). Für die 3 Fragestellungen 1c (Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten), 2 (Genotyp 1/4, Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose) sowie 4 (Genotyp 4) ergeben sich durch die nachgereichten Unterlagen keine Änderungen.

Die Ergebnisse zu diesen 4 Fragestellungen sind in der nachfolgenden Tabelle 16 in der Übersicht dargestellt.

Tabelle 16: Ledipasvir/Sofosbuvir - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die im vorliegenden Addendum bewerteten Fragestellungen

Fragestellung	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ^c
1c	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1d	Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion	PEG + RBV	<i>Patienten ohne Zirrhose: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</i> <i>Patienten mit Zirrhose: Zusatznutzen nicht belegt</i>
2	Genotyp 1/4, Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt; Wahl des pU: keine antivirale Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: 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.

c: Angabe kursiv: Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A14-44 [1]

BOC: Boceprevir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-44 [online]. 26.02.2015 [Zugriff: 12.03.2015]. (IQWiG-Berichte). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-44_Ledipasvir-Sofosbuvir_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.
2. Gilead Sciences. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks with Ribavirin or for 24 Weeks Without Ribavirin in Treatment-Experienced Cirrhotic Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. Final Clinical Study Report. [unveröffentlicht]. 2015.
3. Gilead Sciences. A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Co-infection. Interim Clinical Study Report. [unveröffentlicht]. 2015.
4. Gilead Sciences. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin Administered in Subjects Infected with Chronic HCV who have Advanced Liver Disease or are Post-Liver Transplant. Second Interim Clinical Study Report. [unveröffentlicht]. 2015.
5. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Multiple Anti-HCV Combination Therapy in Chronically Infected Hepatitis C Patients. Interim Abbreviated Clinical Study Report. [unveröffentlicht]. 2015.
6. Gilead Sciences. A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. Interim Clinical Study Report. [unveröffentlicht]. 2015.
7. Gilead Sciences GmbH. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4 A: Chronische Hepatitis C; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 20.11.2014 [Zugriff: 24.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-714/2014-11-20_Modul4A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
9. Gilead Sciences GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 282: Ledipasvir/Sofosbuvir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-44. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/#tab/stellungnahmeverfahren> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

10. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). An Open Label Trial to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of the Fixed Dose Combination of GS-5885 and GS-7977 in HCV Genotype 1 Subjects Coinfected with HIV. Interim Clinical Study Report. [unveröffentlicht]. 2014.
11. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. JAMA 2015; 313(12): 1232-1239.
12. Gilead. Harvoni 90mg/400mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.