

IQWiG-Berichte – Nr. 219

**Sofosbuvir –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-05
Version: 1.0
Stand: 29.04.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.01.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-05

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung A14-05 stand nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Werner
- Raphaela Gorris
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Stefan Lhachimi
- Stefanie Reken
- Guido Skipka
- Min Zhou

Schlagwörter: Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung.....	11
2.3 Fragestellung 1: CHC Genotyp 1 (exklusive therapienaive Patienten mit Zirrhose)	13
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)	13
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1).....	14
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)	14
2.4 Fragestellung 1b: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	15
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1b)	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b).....	16
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1b)	16
2.5 Fragestellung 2: CHC Genotyp 2	17
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	17
2.5.2 Eingeschlossene Studien	17
2.5.3 Studiencharakteristika	18
2.5.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	23
2.5.4.1 Direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit Genotyp 2.....	23
2.5.4.2 Indirekter Vergleich (nicht adjustiert): therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2.....	31
2.5.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	31
2.5.5.1 Direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit Genotyp 2.....	31
2.5.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	31
2.5.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	32
2.5.5.2 Indirekter Vergleich (nicht adjustiert): therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2.....	33
2.5.5.3 Zusammenfassung	33

2.5.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	34
2.6	Fragestellung 3: CHC Genotyp 3	35
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)	35
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	36
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3)	36
2.7	Fragestellung 4: CHC Genotyp 4	37
2.7.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 4)	37
2.7.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4).....	38
2.7.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4)	38
2.8	Fragestellung 5: CHC Genotyp 5 oder 6.....	39
2.8.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 5)	39
2.8.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 5).....	39
2.8.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 5)	40
2.9	Fragestellung 6: CHC Patienten mit HIV-Koinfektion.....	41
2.9.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 6)	41
2.9.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 6).....	42
2.9.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 6)	42
2.10	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	43
2.11	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	44
2.11.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	44
2.11.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	45
2.11.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	45
2.11.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	47
2.11.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	50
2.11.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	51
2.11.2.3.2	Studienpool	52
2.11.2.3.2.1	CHC Genotyp 1 exklusive therapienaive Patienten mit Zirrhose (Fragestellung 1).....	55
2.11.2.3.2.2	CHC Genotyp 1 therapienaive Patienten mit Zirrhose (Fragestellung 1b).....	56
2.11.2.3.2.3	CHC Genotyp 2 (Fragestellung 2).....	57
2.11.2.3.2.4	CHC Genotyp 3 (Fragestellung 3).....	58
2.11.2.3.2.5	CHC Genotyp 4 (Fragestellung 4).....	60
2.11.2.3.2.6	CHC Genotyp 5 oder 6 (Fragestellung 5).....	61
2.11.2.3.2.7	CHC Patienten mit HIV-Koinfektion (Fragestellung 6)	62
2.11.2.3.2.8	Zusammenfassung / Konsequenzen	63

2.11.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genotyp 2, RCT FISSION).....	64
2.11.2.4.1 Studiendesign und Population.....	64
2.11.2.4.2 Verzerrungspotenzial	64
2.11.2.4.3 Ergebnisse	67
2.11.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	71
2.11.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
2.11.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	71
2.11.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	71
2.11.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	71
2.11.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	73
2.11.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	73
2.11.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	73
2.11.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	73
2.11.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	74
2.11.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	75
3 Kosten der Therapie	76
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	76
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	76
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	76
3.1.3 Prävalenz und Inzidenz	76
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	77
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	78
3.2.1 Behandlungsdauer	79
3.2.2 Verbrauch	80
3.2.3 Kosten.....	80
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	80
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	80

3.2.6	Versorgungsanteile	80
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	81
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	82
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	82
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	82
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	82
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	84
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	84
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	85
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	85
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
6	Literatur	90
Anhang A – Ergänzende Darstellung von vorgelegten Daten zu Patienten, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind		100
Anhang B – Weitere Daten zum RCT FISSION		116
Anhang C – Weitere Daten zu den Effektschätzern aus den nicht adjustierten indirekten Vergleichen des pU		117
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zu Sofosbuvir.....	4
Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir	5
Tabelle 4: Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 5: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zu Sofosbuvir.....	11
Tabelle 6: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir	12
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)	18
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2).....	20
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)	21
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)	23
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)	24
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)	25
Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2).....	28
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)	32
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF + RBV im Vergleich zu PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2).....	33
Tabelle 17: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von SOF + RBV für Patienten mit CHC Genotyp 2..	34
Tabelle 18: Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	43
Tabelle 19: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Sofosbuvir	44
Tabelle 20: Übersicht der Fragestellungen und Angabe der Adäquatheit der Methodik der im Dossier vorgelegten Evidenz	53
Tabelle 21: Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	84
Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	85
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	86

Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. Placebo (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind)	102
Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. Placebo (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind)	104
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. Placebo (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind)	105
Tabelle 27: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT: SOF + RBV vs. Placebo, POSITRON Studie, Patienten mit Genotyp 2	109
Tabelle 28: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – ohne Therapievergleich: SOF + RBV (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind)	111
Tabelle 29: Häufige UEs in der Gesamtpopulation (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm nach PT) – RCT, direkter Vergleich, SOF + RBV vs. PEG + RBV	116
Tabelle 30: SVR24-Effekte aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen für die Fragestellungen 1 bis 6	118

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARR	absolute Risikoreduktion
BOC	Boceprevir
BSC	best supportive care
CHC	chronische Hepatitis C
DAIDS	Division of AIDS
DDD	defined daily dose
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
IL28B	Interleukin 28B Gen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NPV	negative predictive value (negativer Vorhersagewert)
OR	Odds Ratio
PEG	Peginterferon alfa
PEG2a	Peginterferon alfa-2a
PEG2b	Peginterferon alfa-2b
PPV	positive predictive value (positiver Vorhersagewert)
PT	MedDRA – Preferred term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RGT	Response-gesteuerte Therapie
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RR	relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	MedDRA – System Organ Class (Systemorganklasse)
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
TVR	Telaprevir
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sofosbuvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.01.2014 übermittelt.

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. Diese Ergänzung zum ursprünglichen Auftrag wird im Anhang A der Nutzenbewertung dargestellt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.10	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.11	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sofosbuvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.01.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die 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. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zu Sofosbuvir

Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Genotyp 1 (therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
Genotyp 1 therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b
Genotyp 2–6 (therapienaiv und therapieerfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c
a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT 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. b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen. c: 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 zVT anzusehen. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitgehend. Für Patienten mit Genotyp 1 wählt er dabei die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (für therapienaive Patienten mit Zirrhose als ergänzende Darstellung). Darüber hinaus stellt der pU Studien zu Sofosbuvir bei Patienten, die für Interferon ungeeignet sind, dar. Gemäß separatem Auftrag des G-BA werden diese Studien ebenfalls bewertet (siehe Anhang A).

Aus den unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der Bearbeitung der verschiedenen Indikationen durch den pU im Dossier ergeben sich unterschiedliche Fragestellungen. Der pU führt nach Genotypen getrennte Bewertungen für die vom G-BA festgelegte Patientengruppe mit Genotyp 2 bis 6 durch, wobei er Patienten mit den Genotypen 4, 5 und 6 zusammenfasst. In der Nutzenbewertung werden Patienten mit Genotyp 4 getrennt dargestellt, da der pU innerhalb seiner Fragestellung nur für diese Patienten Daten vorlegt (siehe Abschnitte 2.11.2.3.2.5 und 2.11.2.3.2.6). Tabelle 3 zeigt die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung.

Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir

Fragestellung	Indikation CHC	Zugelassenes Therapieschema	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV oder ^a BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
2	Genotyp 2	SOF + RBV	PEG + RBV
3	Genotyp 3	SOF + PEG + RBV oder SOF+RBV	PEG + RBV
4	Genotyp 4	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
5	Genotyp 5 oder 6	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	Gemäß Genotyp	PEG + RBV
a: unter Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir			

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

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 historischen 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.

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.

Direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit Genotyp 2 (Fragestellung 2)

Der pU legt für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 innerhalb der Fragestellung 2 eine direkt vergleichende Studie (FISSION) vor. Dabei handelt es sich um eine offene RCT, in der therapienaive Erwachsene mit einer chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion mit dem Genotyp 2 oder 3 behandelt wurden. Die Patienten wurden im Interventionsarm mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (SOF + RBV) für 12 Wochen und im Vergleichsarm mit Peginterferon in Kombination mit RBV (PEG + RBV) für 24 Wochen behandelt.

Die Anwendung der Studienmedikationen schränkte die Verwertbarkeit der Daten der FISSION-Studie ein.

Studienmedikation

Die Anwendung von SOF + RBV erfolgte in der Studie FISSION nur für Patienten mit Genotyp 2 zulassungskonform: diese Patienten wurden der Fachinformation von Sofosbuvir folgend im Interventionsarm für 12 Wochen behandelt. Der Anteil dieser Patienten an der Studienpopulation lag unter 30 %. Hingegen schreibt die Fachinformation von Sofosbuvir für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. Somit war die durchgeführte Behandlung im Interventionsarm über einen Zeitraum von 12 Wochen für Patienten mit Genotyp 3 nicht zulassungskonform. Diese Patienten machten aber den Großteil der Studienpopulation der Studie FISSION aus. Der pU selbst hat die FISSION-Studie daher nicht für Patienten mit Genotyp 3 berücksichtigt.

Die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation aus der Studie FISSION sind nicht auf die Patienten der relevanten Teilpopulation (Genotyp 2) anwendbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ergebnisse zur Teilpopulation mit Patienten mit Genotyp 2 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene wegen einer inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips für alle Endpunkte als hoch eingestuft, da zwischen den Behandlungsarmen ein relevant unterschiedlicher Anteil an Patienten nicht in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurde. Daraus ergibt sich das als ebenfalls hoch eingeschätzte Verzerrungspotenzial für die Endpunkte dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR),

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). In die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene flossen für SUE und Abbruch wegen UE zusätzlich die unterschiedlichen Beobachtungsdauern für Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen ein. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine relevanten Daten vor, eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher. Da in der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle auftraten, war eine Effektschätzung für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht möglich und eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel ebenfalls.

Ergebnisse

Mortalität (Gesamtmortalität)

In der Studie FISSION traten in der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität

Der pU stellt den Endpunkt SVR dar, der in dieser Nutzenbewertung als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten von hepatozellulären Karzinomen (HCC) betrachtet wird. Für den SVR 24 (SVR zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV (RR: 1,28; 95 %-KI: [1,11;1,47]; $p < 0,001$). Da in der Auswertung des Endpunkts das Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip in relevantem Maß verletzt wurde und zusätzlich für 2 Patienten des SOF + RBV-Arms aus anderen Gründen keine Angaben zum SVR 24 vorlagen, wurden eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Unterschiedliche Ersetzungsstrategien für fehlende Werte zeigten die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von SOF + RBV. Aufgrund der Stabilität der Ergebnisse kann trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den SVR 24 eine hohe Ergebnissicherheit angenommen werden.

Insgesamt ergibt sich somit für den SVR 24 als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC ein Hinweis für einen Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Teilpopulation therapienaive Patienten mit Genotyp 2 verfügbar. Ein Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Bewertung zum Komplex Nebenwirkungen war nur eingeschränkt möglich. Der pU stellt die Daten zu Nebenwirkungen auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis dar. Diese Ergebnisse stellen 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 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 kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SOF + RBV gegenüber PEG + RBV vor. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und der weitere Aspekt, dass es sich – entgegen der Einschätzung des pU – um Beobachtungen zu einem subjektiven Endpunkt aus einer offenen Studie handelt, machen das Ergebnis insgesamt so unsicher, dass sich daraus kein Vorteil von Sofosbuvir ergibt. Die Ereignisse werden jedoch für die Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dahingehend (qualitativ) interpretiert, 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.

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation kann quantitativ keine Aussage zum Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Ein größerer oder geringerer Schaden von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV ist für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 verbleibt in der Gesamtschau ein positiver Effekt für SOF + RBV für die Endpunktkategorie schwerwiegende Folgekomplikationen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis). Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt HCC, welches über das Surrogat SVR berücksichtigt wird, ist nicht quantifizierbar.

Die Bewertung zum Komplex Nebenwirkungen war nur eingeschränkt möglich. 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.

Insgesamt ergibt sich 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, da vom pU keine angemessenen Analysen vorgelegt wurden.

Tabelle 4 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die untersuchten Fragestellungen dar.

Tabelle 4: Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 2	PEG + RBV	Therapienaive Patienten: Hinweis auf einen Zusatznutzen für Sofosbuvir (Ausmaß nicht quantifizierbar)
			Therapieerfahrene Patienten: Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
5	Genotyp 5 oder 6	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	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. BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzende Darstellung von vorgelegten Daten zu Patienten, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind

Gemäß ergänzendem Auftrag des G-BA wurden die Studien bewertet, die der pU für Patienten vorgelegt hat, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind. Der pU legt für diese Patienten best supportive care (BSC) als Vergleichstherapie fest. Für diesen Vergleich legt der pU zum einen eine placebokontrollierte RCT vor, zum anderen einzelne Studienarme mit Sofosbuvir, ohne hier einen Vergleich mit BSC vorzunehmen. Die weiteren Untersuchungen sind daher für die Bewertung von Sofosbuvir gegenüber BSC ungeeignet.

Bei der Bewertung der RCT sind insbesondere folgende Punkte zu beachten:

- Für einen relevanten Teil der eingeschlossenen Patienten wäre grundsätzlich eine Interferontherapie (noch) möglich gewesen.
- Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht zulassungskonform behandelt.
- Es ist unklar, ob die Patienten der Kontrollgruppe mit BSC gemäß eigener Definition des pU behandelt wurden.

Die Ergebnisse der RCT sind im Anhang A der vorliegenden Dossierbewertung dargestellt.

2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA dabei verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Diese sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zu Sofosbuvir

Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Genotyp 1 (therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
Genotyp 1 therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b
Genotyp 2–6 (therapienaiv und therapieerfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c
a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT 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. b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen. c: 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 zVT anzusehen. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitgehend. Für Patienten mit Genotyp 1 wählt er dabei die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (für therapienaive Patienten mit Zirrhose als ergänzende Darstellung). Darüber hinaus stellt der pU Studien zu Sofosbuvir bei Patienten, die für Interferon ungeeignet sind, dar. Gemäß separatem Auftrag des G-BA werden diese Studien ebenfalls bewertet (siehe Anhang A).

Tabelle 6 zeigt die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung.

Tabelle 6: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir

Fragestellung	Indikation CHC	Zugelassenes Therapieschema	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV oder ^a BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
2	Genotyp 2	SOF + RBV	PEG + RBV
3	Genotyp 3	SOF + PEG + RBV oder SOF+RBV	PEG + RBV
4	Genotyp 4	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
5	Genotyp 5 oder 6	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	Gemäß Genotyp	PEG + RBV
a: unter Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir			

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.11.1 sowie 2.11.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung 1: CHC Genotyp 1 (exklusive therapienaive Patienten mit Zirrhose)

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sofosbuvir (bis zum 19.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suchen in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zVT (letzte Suche am 15.11.2013)
- Suche in Studienregistern zur zVT (letzte Suche am 15.10.2013)

Eigene Recherche:

- zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools: Suche in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 12.02.2014)
- orientierende Recherche dazu, ob in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen eine relevante Datenmenge vom pU nicht berücksichtigt wurde (letzte Suche am 07.04.2014)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von SOF + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit Genotyp 1 vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Der vom pU vorgelegte nicht adjustierte indirekte Vergleich von SOF + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie war inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.11.2.3.2.1).

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.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.1 sowie 2.11.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.3.1 sowie 2.11.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Zur Fragestellung 1 liegen keine angemessenen Analysen vor. Damit ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit Genotyp 1 (exklusive therapienaive Patienten mit Zirrhose) nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3, 4.3.2.3.7.1 sowie 4.3.2.3.7.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.2, 2.11.2.4.3 sowie 2.11.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit Genotyp 1 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen von Sofosbuvir ab.

2.4 Fragestellung 1b: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1b)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sofosbuvir (bis zum 19.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suchen in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zVT (letzte Suche am 15.11.2013)
- Suche in Studienregistern zur zVT (letzte Suche am 15.10.2013)

Eigene Recherche:

- zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools: Suche in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 12.02.2014)
- orientierende Recherche bezüglich einer in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen vom pU unberücksichtigten relevanten Datenmenge (letzte Suche am 07.04.2014)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von SOF + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Der vom pU vorgelegte nicht adjustierte Vergleich von SOF + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie war inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.11.2.3.2.2).

Davon unabhängig zeigte sich selbst bei dem vom pU vorgelegten Studienpool kein dramatischer Effekt im SVR, was für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis des nicht adjustierten indirekten Vergleichs notwendig wäre.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.1 sowie 2.11.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.3.1 sowie 2.11.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b)

Zur Fragestellung 1b liegen keine angemessenen Analysen vor. Damit ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3, 4.3.2.3.7.1 sowie 4.3.2.3.7.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.2, 2.11.2.4.3 sowie 2.11.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1b)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen von Sofosbuvir ab.

2.5 Fragestellung 2: CHC Genotyp 2

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sofosbuvir (bis zum 19.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suchen in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zVT (letzte Suche am 15.11.2013)
- Suche in Studienregistern zur zVT (letzte Suche am 15.10.2013)

Eigene Recherche:

- zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools: Suche in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 12.02.2014)
- orientierende Recherche bezüglich einer in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen vom pU unberücksichtigten relevanten Datenmenge (letzte Suche am 07.04.2014)

Das Ergebnis der Überprüfung ergab für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool. Es wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) FISSION eingeschlossen.

Die Recherche des pU für indirekte Vergleiche zu therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 2 war inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.11.2.3.2.3).

Davon unabhängig zeigte sich selbst bei dem vom pU vorgelegten Studienpool kein dramatischer Effekt im SVR, was für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis des nicht adjustierten indirekten Vergleichs notwendig wäre.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.1 sowie 2.11.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2 Eingeschlossene Studien

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 2 legt der pU eine RCT vor (FISSION). Tabelle 7 zeigt die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV
(therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
FISSION	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. CHC: chronische Hepatitis C; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir			

Der Studienpool stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Jedoch ist nur die Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2 (weniger als 30 % der Studienpopulation) der Studie FISSION für die Bewertung relevant. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt 2.5.3 detailliert begründet.

Abschnitt 2.5.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.3 sowie 2.11.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.3 Studiencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung, Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patienten der Studie FISSION.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FISSION	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Nicht vorbehandelte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom GT 2 und 3 ohne oder mit Zirrhose (bis zu 20 % der Patienten)	Gruppe 1: SOF + RBV (N = 263 ^b) Gruppe 2: PEG + RBV (N = 264 ^b) Davon relevante Teilpopulation ^c : Gruppe 1: SOF + RBV (n = 73) Gruppe 2: PEG + RBV (n = 77)	Behandlungsdauer: Gruppe 1: 12 Wochen Gruppe 2: 24 Wochen Nachbeobachtung ^d : 4–24 Wochen	Australien, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Schweden, USA 12/2011–04/2013	Primär: Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieabschluss (SVR12), definiert als HCV RNA < LLOQ Sekundär: SVR 24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Von den randomisierten Patienten wurden 7 im Sofosbuvirarm und 21 im Kontrollarm nicht in Analysen einbezogen. c: Therapienaive Patienten mit Genotyp 2. d: Die Nachbeobachtung für Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage, die für den Endpunkt SVR bis 24 Wochen nach Gabe der letzten Studienmedikation. CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis C Virus; HCV-RNA: Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure; GT: Genotyp; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification); N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen.						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
FISSION	12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag (2 x 200 mg Tablette) einmal täglich plus RBV oral 1000 bis 1200 mg/Tag (5 oder 6 x 200 mg Tabletten) gewichtsabhängig (< 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen	24 Wochen PEG 180 µg (subkutan) einmal wöchentlich plus RBV oral 800 mg (4 x 200 mg Tablette) täglich, verteilt auf 2 Dosen	Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Studie waren verboten: ▪ Systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide), ▪ Starke p-Glycoprotein Inhibitoren (einschließlich Cyclosporin, Quinidin, Dronedaron, Itraconazol, Varapamil oder Ritonavir), ▪ Antiarrhythmika und Herzmedikamente (einschließlich Amiodaron, Felodipin, Ranolazin, Verapamil), ▪ Antikonvulsiva (einschließlich Phenytoin, Carbamazepin, Axcabazepin), ▪ pflanzliche Mittel (einschließlich Mariendistel, Johanniskraut), ▪ Modafinil. Patienten, die eine antineoplastische Therapie oder Strahlentherapie innerhalb 6 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation bekamen oder während der Studie benötigen könnten, wurden ausgeschlossen
CHC: chronische Hepatitis C; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir			

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] Median (Range)	Geschlecht [w / m] %	Zirrhose [mit / ohne] %	Genotyp 1 / 2 / 3 %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %
FISSION							
Gesamte Studienpopulation							
SOF + RBV	256	50 (20–72)	33,2 ^a / 66,8 ^a	19,5 ^a / 80,1 ^{a, b}	1,2 / 27,3 / 71,5	37,9 ^a / 62,1 ^a	87,1 / 4,7 / 8,2 ^a
PEG + RBV	243	50 (19–77)	35,8 ^a / 64,2 ^a	20,6 ^a / 77,8 ^{a, c}	0 / 27,6 / 72,4	40,3 ^a / 59,7 ^a	87,2 / 2,1 / 10,7 ^a
Relevante Teilpopulation							
SOF + RBV	70	k. A.	k. A.	k. A.	0 / 100 / 0	k. A.	k. A.
PEG + RBV	67	k. A.	k. A.	k. A.	0 / 100 / 0	k. A.	k. A.
a: eigene Berechnung b: Für 1 Patienten lagen keine Angaben zum Zirrhose-Status zu Studienbeginn vor. c: Für 4 Patienten lagen keine Angaben zum Zirrhose-Status zu Studienbeginn vor. CHC: chronische Hepatitis C; k. A.: keine Angabe; m: männlich; IU: internationale Einheiten (international units); N: Anzahl der randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; PEG: Peginterferon alfa; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich							

Bei der Studie FISSION handelt es sich um eine offene RCT, in der therapienaive Erwachsene mit einer Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion mit dem Genotyp 2 oder 3 behandelt wurden. Die Patienten wurden im Interventionsarm mit SOF + RBV für 12 Wochen und im Vergleichsarm mit PEG + RBV für 24 Wochen behandelt. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose betrug bis zu 20 %. An die Behandlungszeit des jeweiligen Studienarms schloss sich eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Wochen an, um den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen zu einem Zeitpunkt von 24 Wochen nach Therapieende (SVR 24) bestimmen zu können.

Die Charakterisierungsmerkmale lagen für die Studie FISSION ausschließlich in der Gesamtpopulation vor. Hier war die Studie zwischen den Studienarmen ausgewogen. Da in der Studie nach Genotyp 2 und 3 stratifiziert wurde kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenstruktur in der relevanten Teilpopulation vergleichbar ist.

Die Anwendung der Studienmedikationen sowie das offene Studiendesign schränkten die Verwertbarkeit der Daten der FISSION-Studie ein.

Studienmedikation

Die Anwendung von SOF + RBV erfolgte in der Studie FISSION nur für Patienten mit Genotyp 2 zulassungskonform: diese Patienten wurden der Fachinformation von Sofosbuvir [3] folgend im Interventionsarm für 12 Wochen behandelt. Der Anteil dieser Patienten an der

Studienpopulation lag unter 30 %. Hingegen schreibt die Fachinformation von Sofosbuvir für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. Somit war die durchgeführte Behandlung im Interventionsarm über einen Zeitraum von 12 Wochen für Patienten mit Genotyp 3 nicht zulassungskonform. Diese Patienten machten aber den Großteil der Studienpopulation der Studie FISSION aus.

Der pU präsentiert in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.4.1 Ergebnisse der Analysen zur Subgruppe Genotyp (2 oder 3) für den Endpunkt SVR 24. Diese zeigen einen Beleg für eine Interaktion, woraus hervorgeht, dass Patienten mit Genotyp 3 schlechter auf eine Therapie mit SOF + RBV ansprechen als Patienten mit Genotyp 2 (55,2 % versus 97,1 %).

Die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation aus der Studie FISSION sind nicht auf die Patienten der relevanten Teilpopulation (Genotyp 2) anwendbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ergebnisse zur Teilpopulation mit Patienten mit Genotyp 2 herangezogen.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte basieren sämtliche Auswertungen auf dem Full Analysis Set (FAS), d.h. den randomisierten Patienten mit Genotyp 2, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben. Insgesamt wurden 9 % der randomisierten Patienten mit Genotyp 2 nicht berücksichtigt, die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Studienarmen war dabei größer als 5 %. Das Intention-to-Treat(ITT)-Prinzip wurde somit in relevantem Maß nicht adäquat umgesetzt. Aus diesem Grund wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie FISSION als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.11.2.4.2).

Dies entspricht nicht der Einschätzung des pU, der das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einstuft. Die Auswertung der Endpunkte basierend auf dem FAS erachtet er nicht als potenziell verzerrenden Faktor.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – SOF + RBV vs. PEG + RBV
(therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FISSION	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch ^b
a: Alle Auswertungen basieren auf der FAS-Population, d.h. den Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben. Insgesamt wurden 13 der 150 randomisierten GT2-Patienten (9 %) nicht berücksichtigt. Dabei war die Differenz in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsarmen größer als 5 % (SOF+RBV: 3 von 73 [4 %] vs. PEG+RBV: 10 von 77 [13 %]). Das ITT-Prinzip wurde somit für keinen der in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte adäquat umgesetzt. b: wegen inadäquater Umsetzung des ITT-Prinzips CHC: chronische Hepatitis C; FAS: Full Analysis Set; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus							

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.1, 2.11.2.4.2 sowie 2.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

2.5.4.1 Direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit Genotyp 2

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte bzw. Surrogate ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.11.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels SF-36, waren keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorhanden.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.11.2.4.3).

Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 zeigt, für welche der eingeschlossenen Endpunkte der Studie FISSION Daten zur Verfügung standen. Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Studie	Endpunkte				
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (generisches Instrument)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
FISSION	j	j	n ^a	j	j
a: Keine verwertbaren Daten vorhanden, da keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorliegen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.11.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung. CHC: chronische Hepatitis C; j: ja; n: nein; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen					

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Studie	Studienebene	Endpunkte				
		Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	SVR	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
FISSION	H	- ^a	H ^b	- ^c	H ^d	H ^e
a: Da keine Todesfälle auftraten, ist keine Effektschätzung möglich. b: wegen hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene (inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips) c: keine Daten für die relevante Teilpopulation d: wegen hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene (inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips) und großem Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen e: wegen hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene (inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips), subjektiver Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung und großem Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen CHC: chronische Hepatitis C; H: hoch; N: niedrig; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir						

Für den Endpunkt Gesamtmortalität waren Angaben für die relevante Teilpopulation vorhanden. Da keine Todesfälle auftraten, ist eine Effektschätzung nicht möglich, eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt.

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombination von SOF + RBV bzw. PEG + RBV [3-7]. Wegen einer jeweils 30-tägigen Nachbeobachtung von UEs ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer Differenz von 12 Wochen zwischen den Behandlungsarmen, da die Beobachtungsdauer sowohl für den SVR als auch für Nebenwirkungen jeweils auf einen Zeitpunkt nach Behandlungsende bezogen war. Dieser Unterschied in den Behandlungs- und Beobachtungsdauern stellt für alle weiteren Endpunkte einen potenziell verzerrenden Faktor für die endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials dar. Die jeweilige Konsequenz daraus wird im Folgenden für jeden Endpunkt benannt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine separaten Auswertungen zur relevanten Teilpopulation vor. Somit waren die Daten zu diesem Endpunkt im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht zu interpretieren. Daher erfolgte keine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Für die Bewertung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind die unterschiedlichen Beobachtungsdauern relevant. Eine adäquate Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nur auf Basis von zeitadjustierten Ergebnissen (beispielsweise 12 Wochen nach Behandlungsende für SOF + RBV versus Behandlungsende für PEG + RBV) möglich. Lägen zeitadjustierte Ergebnisse in beiden Behandlungsarmen vor, so würden sie eine adäquate Auswertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität bei unterschiedlichen Behandlungsdauern in beiden Studienarmen darstellen. Allerdings wäre auch bei zeitadjustierten Ergebnissen zu prüfen, ob eine ausreichende Datenverfügbarkeit für Auswertungen auf Basis der relevanten Teilpopulation gegeben ist (in der Gesamtpopulation betrug die Rücklaufquote der Fragebögen in den Gruppen jeweils etwa 30 %).

Für alle Endpunkte, zu denen im Dossier Daten für die relevante Teilpopulation verfügbar waren (SVR 24, SUE und Abbruch wegen UE), wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Ausschlaggebend dafür ist zunächst das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene, da bei der Auswertung aller in die Nutzenbewertung eingegangenen Endpunkte das ITT-Prinzip in relevantem Maß nicht adäquat umgesetzt wurde. Insgesamt gingen 9 % der randomisierten Patienten mit Genotyp 2 nicht in die Auswertung der Endpunkte ein, die Differenz der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Behandlungsarmen war dabei größer als 5 % (siehe Abschnitt 2.11.2.4.2). Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Ersetzungsstrategien für fehlende Werte könnten diese potenzielle Verzerrung adressieren. Der pU legt dazu keine entsprechenden Analysen vor.

Der Endpunkt SVR 24 lässt sich aufgrund der Dauerhaftigkeit des SVR auch zwischen Studienarmen mit unterschiedlicher Behandlungsdauer ohne wesentliche Verzerrung vergleichen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.11.2.2.

Für die Interpretation der Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE fließen in die Einschätzung des Verzerrungspotenzials weitere verzerrende Aspekte mit ein. Hier sind die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen relevant: In der Studie FISSION wurden UE bis 30 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation beobachtet. Daraus ergibt sich für den Interventionsarm eine Beobachtungsdauer für UE von ca. 16 Wochen und für den Vergleichsarm von ca. 28 Wochen. Auswertungen von Ergebnissen zu Nebenwirkungen auf Basis von Patientenanteilen mit mindestens einem Ereignis, wie der pU sie durchführt, sind bei sehr unterschiedlichen Beobachtungszeiten in der Regel nicht adäquat und potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.11.2.4.2).

Darüber hinaus stellt der Endpunkt Abbruch wegen UE einen subjektiv berichteten Endpunkt dar. Eine Verblindung sowohl von Patienten als auch behandelnden Personen war aufgrund des offenen Designs innerhalb der Studie FISSION nicht gegeben. Diese Problematik fließt zusätzlich in die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials mit ein. Dies ist darin begründet, dass das Wissen über die verabreichte Therapie die Entscheidung für oder gegen einen Abbruch der Therapie nach Auftreten eines UE beeinflussen kann.

Insgesamt stimmt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht mit der des pU überein, der für alle von ihm herangezogenen Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.2, 2.11.2.4.3 sowie 2.5.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

Ergebnisdarstellung

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich SOF + RBV mit PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 2 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Studie	SOF + RBV		PEG + RBV		SOF + RBV vs. PEG + RBV
Endpunktkategorie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt					
FISSION					
Mortalität					
Gesamt mortalität	70	0 (0)	67	0 (0)	
Morbidität					
Dauerhaftes virologisches Ansprechen, 24 W nach Therapieende (SVR 24) ^b					
Responder ^c	70	68 ^d (97,1)	67	51 (76,1)	1,28 [1,11; 1,47]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten vorhanden ^e				
Nebenwirkungen ^f					
UE	70	60 (85,7 ^g)	67	61 (91,0 ^g)	
SUE	70	1 (1,4 ^g)	67	1 (1,5 ^g)	
Abbruch wegen UE ^h	70	0 (0 ^g)	67	8 ^f (11,9 ^g)	
a: Eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).					
b: Als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.					
c: 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.					
d: Bei 2 Patienten wurde der fehlende SVR 24-Wert durch das bei ihnen beobachtete virologische Ansprechen nach 12 W ersetzt.					
e: Keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation.					
f: Wegen des großen Unterschieds in der Beobachtungsdauer zwischen beiden Behandlungsarmen werden aus den Ergebnissen nur im Falle der im Abschnitt 2.11.2.4.2 beschriebenen Ausnahmen Aussagen abgeleitet.					
g: Eigene Berechnung					
h: Eigene Berechnung von Schätzer und zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen aufgrund fehlender Ereignisse in einem der Behandlungsarme: 0,06 [0,00; 0,96]. Eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]): p = 0,004.					
CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; W: Wochen					

Für die Bewertung von Sofosbuvir bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 2 liegt nur die Studie FISSON vor. Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft. Somit können, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte zu einer Erhöhung der Ergebnissicherheit führen, aus den Daten maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der die Aussagekraft der Studie FISSON grundsätzlich als Hinweis einstuft.

Mortalität (Gesamtmortalität)

In der Studie FISSION traten in der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Der Anteil an therapienaiven Patienten mit Genotyp 2, die nach einer 12-wöchigen Therapie mit SOF + RBV einen SVR 24 zeigten, ist signifikant höher als nach einer 24-wöchigen Behandlung mit PEG + RBV. 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.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR 24 somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV.

Demgegenüber zieht der pU die Ergebnisse der Gesamtpopulation der FISSION-Studie heran und leitet daraus für den Endpunkt SVR 24 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sofosbuvir ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Teilpopulation therapienaive Patienten mit Genotyp 2 verfügbar. Ein Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Daten der Studienpopulation für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-36 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von SOF + RBV ableitet.

Nebenwirkungen

Die Bewertung zum Komplex Nebenwirkungen von Sofosbuvir war nur eingeschränkt möglich. Der pU stellt die Daten zu Nebenwirkungen auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis dar. Diese Ergebnisse stellen aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen (SOF + RBV ca. 16 Wochen; PEG + RBV: ca. 28 Wochen) keine adäquate Auswertung dar (siehe Abschnitt 2.11.2.4.2).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden solche Auswertungen nur dann für die Ableitung einer Aussage zum Schaden herangezogen, wenn entweder ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der kürzeren Beobachtungsdauer vorliegt oder der beobachtete Effekt als dramatisch eingestuft wird. Ansonsten werden lediglich qualitative Aussagen auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis getroffen.

SUE

In beiden Behandlungsarmen trat jeweils 1 SUE auf. Insgesamt ergab sich damit kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UE

Zur Studie FISSION waren für den Endpunkt Abbruch wegen UE die beiden Operationalisierungen „Abbruch einer der beiden Studienmedikationen“ und „Abbruch beider Studienmedikationen“ vorhanden (siehe Abschnitt 2.11.2.4.3). Für die Nutzenbewertung wurden Daten zur Operationalisierung „Abbruch beider Studienmedikationen“ herangezogen.

Das zum Effekt gehörende Konfidenzintervall liegt nur knapp unter dem Nulleffekt. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips (aus dem SOF + RBV-Arm gingen 3, aus dem PEG + RBV-Arm 10 Patienten nicht in die Auswertung ein) und der Aspekt, dass es sich – entgegen der Einschätzung des pU – um Beobachtungen zu einem subjektiven Endpunkt aus einer offenen Studie handelt, machen das Ergebnis insgesamt so unsicher, dass sich daraus kein Vorteil von Sofosbuvir ergibt. Die Ereignisse werden jedoch für die Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dahingehend (qualitativ) interpretiert, 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 ist.

Nebenwirkungen: Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation kann quantitativ keine Aussage zum Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Ein größerer oder geringerer Schaden von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV ist für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 nicht belegt.

Demgegenüber zieht der pU die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis heran, um Aussagen zum Schaden von SOF + RBV abzuleiten. Für den Endpunkt SUE leitet er keinen Zusatznutzen ab, für den Endpunkt Abbruch wegen UE einen erheblichen Zusatznutzen.

Subgruppenanalysen

Der pU legt keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit Genotyp 2 vor.

2.5.4.2 Indirekter Vergleich (nicht adjustiert): therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2

Für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 liegen keine angemessenen Analysen vor. Damit ist der Zusatznutzen von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3, 4.3.2.3.7.1 sowie 4.3.2.3.7.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.2, 2.11.2.4.3 sowie 2.11.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

2.5.5.1 Direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit Genotyp 2

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von SOF + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts erläutert [9].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.5.4.1 präsentierte Datenlage ergibt einen Zusatznutzen von Sofosbuvir für den Endpunkt SVR 24. Hinsichtlich der Gesamtmortalität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der SUE und Therapieabbrüche wegen UE ergibt sich kein Zusatznutzen von Sofosbuvir. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: SOF + RBV vs. PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Endpunktkategorie Endpunkt	SOF + RBV vs. PEG + RBV Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR ^c	RR: 1,28 [1,11; 1,47] 97,1 % vs. 76,1 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36	Keine verwertbaren Daten vorhanden	Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	1,4 % vs. 1,5 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt ^d
Abbruch wegen UE	0 % vs. 11,9 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt ^d
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Der SVR wurde als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (hepatozelluläres Karzinom) als ausreichend valide eingeschätzt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden (siehe Abschnitt 2.11.2.2). d: qualitative Interpretation der Ergebnisse, siehe Abschnitt 2.5.4.1 CHC: chronische Hepatitis C; HCC: hepatozelluläres Karzinom; KI: Konfidenzintervall; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.5.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF + RBV im Vergleich zu PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende Folgekomplikationen: HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR)	-
CHC: chronische Hepatitis C; HCC: hepatozelluläres Karzinom; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschte Ereignisse	

Auf der Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleibt in der Gesamtschau ein positiver Effekt (Wahrscheinlichkeit: Hinweis) für SOF + RBV für die Endpunktkategorie schwerwiegende Folgekomplikationen. Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC), welches über das Surrogat SVR berücksichtigt wird, ist nicht quantifizierbar.

Die Bewertung zum Komplex Nebenwirkungen war nur eingeschränkt möglich. Ausgehend von den Ereignisraten erscheint ein größerer Schaden von SOF + RBV bei gleichen Behandlungsdauern jedoch unwahrscheinlich und eine Herabstufung des Zusatznutzens von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt HCC daher nicht gerechtfertigt.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.5.5.2 Indirekter Vergleich (nicht adjustiert): therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 kein Beleg für einen Zusatznutzen von SOF + RBV gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.5.5.3 Zusammenfassung

Tabelle 17 zeigt die Zusammenfassung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit Genotyp 2. Es liegt ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir für terapienaive Patienten vor. Für therapieerfahrene Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 17: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von SOF + RBV für Patienten mit CHC Genotyp 2

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 2	PEG + RBV	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 2	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
CHC: chronische Hepatitis C; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir		

Die Bewertung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation der Patienten mit Genotyp 2 einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.5.6 Liste der eingeschlossenen Studien

FISSION

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the safety and efficacy of PSI-7977 and ribavirin for 12 weeks compared to pegylated interferon and ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve patients with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: study no P7977-1231 (FISSION); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

2.6 Fragestellung 3: CHC Genotyp 3

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sofosbuvir (bis zum 19.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suchen in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zVT (letzte Suche am 15.11.2013)
- Suche in Studienregistern zur zVT (letzte Suche am 15.10.2013)

Eigene Recherche:

- zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools: Suche in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 12.02.2014)
- orientierende Recherche bezüglich einer in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen vom pU unberücksichtigten relevanten Datenmenge (letzte Suche am 07.04.2014)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von SOF + RBV oder SOF + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit Genotyp 3 vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Die vom pU vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche von SOF + RBV bzw. SOF + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.11.2.3.2.4).

Davon unabhängig zeigte sich selbst bei dem vom pU vorgelegten Studienpool kein dramatischer Effekt im SVR, was für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der nicht adjustierten indirekten Vergleiche notwendig wäre.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.1 sowie 2.11.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.3.1 sowie 2.11.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Zur Fragestellung 3 liegen keine angemessenen Analysen vor. Damit ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit Genotyp 3 nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3, 4.3.2.3.7.1 sowie 4.3.2.3.7.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.2, 2.11.2.4.3 sowie 2.11.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit Genotyp 3 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen von Sofosbuvir ab.

2.7 Fragestellung 4: CHC Genotyp 4

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 4)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sofosbuvir (bis zum 19.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suchen in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zVT (letzte Suche am 15.11.2013)
- Suche in Studienregistern zur zVT (letzte Suche am 15.10.2013)

Eigene Recherche:

- zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools: Suche in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 12.02.2014)
- orientierende Recherche bezüglich einer in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen vom pU unberücksichtigten relevanten Datenmenge (letzte Suche am 07.04.2014)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von SOF + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit Genotyp 4 vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Der vom pU vorgelegte nicht adjustierte indirekte Vergleich von SOF + PEG + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie war inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.11.2.3.2.5).

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.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.1 sowie 2.11.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.3.1 sowie 2.11.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)

Zur Fragestellung 4 liegen keine angemessenen Analysen vor. Damit ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit Genotyp 4 nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3, 4.3.2.3.7.1 sowie 4.3.2.3.7.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.2, 2.11.2.4.3 sowie 2.11.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit Genotyp 4 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen von Sofosbuvir ab.

2.8 Fragestellung 5: CHC Genotyp 5 oder 6

2.8.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 5)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sofosbuvir (bis zum 19.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suchen in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zVT (letzte Suche am 15.11.2013)
- Suche in Studienregistern zur zVT (letzte Suche am 15.10.2013)

Eigene Recherche:

- zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools: Suche in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 12.02.2014)
- orientierende Recherche bezüglich einer in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen vom pU unberücksichtigten relevanten Datenmenge (letzte Suche am 07.04.2014)

Der pU betrachtet in seiner Fragestellung Patienten mit Genotyp 4 zusammen mit Patienten des Genotyps 5 oder 6. Er schließt jedoch aus seiner Fragestellung Studien aus, in denen ausschließlich Patienten mit Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen wurden. Somit wurde die vorliegende Fragestellung vom pU nicht systematisch bearbeitet. (Abschnitt 2.11.2.3.2.6).

Darüber hinaus war der vom pU vorgelegte nicht adjustierte indirekte Vergleich inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.1 sowie 2.11.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.3.1 sowie 2.11.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.8.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 5)

Es liegen keine relevanten Daten zur Fragestellung 5 vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit Genotyp 5 oder 6 nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3, 4.3.2.3.7.1 sowie 4.3.2.3.7.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.2, 2.11.2.4.3 sowie 2.11.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.8.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 5)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen von Sofosbuvir ab.

2.9 Fragestellung 6: CHC Patienten mit HIV-Koinfektion

2.9.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 6)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sofosbuvir (bis zum 19.11.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherchen zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- Suchen in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 04.12.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zVT (letzte Suche am 15.11.2013)
- Suche in Studienregistern zur zVT (letzte Suche am 15.10.2013)

Eigene Recherche:

- zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools: Suche in Studienregistern zu Sofosbuvir (letzte Suche am 12.02.2014)
- orientierende Recherche bezüglich einer in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen vom pU unberücksichtigten relevanten Datenmenge (letzte Suche am 07.04.2014)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für CHC Patienten mit HIV-Koinfektion vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Die vom pU vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für **therapienaive Patienten mit Genotyp 2** und HIV-Koinfektion bzw. **therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 oder 3** und HIV-Koinfektion waren inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.11.2.3.2.7).

Davon unabhängig zeigte sich bei dem vom pU vorgelegten Studienpool für terapienaive Patienten mit Genotyp 2 kein dramatischer Effekt im SVR, was für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis des nicht adjustierten indirekten Vergleichs notwendig wäre. Für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 oder 3 legt der pU keine Auswertungen für den SVR vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.1 sowie 2.11.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.3.1 sowie 2.11.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.9.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 6)

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.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3, 4.3.2.1.3, 4.3.2.3.7.1 sowie 4.3.2.3.7.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.11.2.4.2, 2.11.2.4.3 sowie 2.11.2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.9.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 6)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für CHC Patienten mit HIV-Koinfektion kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen von Sofosbuvir ab.

2.10 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Sofosbuvir ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 18: Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 2	PEG + RBV	Therapienaive Patienten: Hinweis auf einen Zusatznutzen für Sofosbuvir (Ausmaß nicht quantifizierbar)
			Therapieerfahrene Patienten: Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
5	Genotyp 5 oder 6	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	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.

BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.11.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.11 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.11.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers. Tabelle 19 zeigt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sowie die gewählte Vergleichstherapie des pU.

Tabelle 19: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Sofosbuvir

Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Genotyp 1 (therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a	Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)
Genotyp 1 therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) und Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin)
Genotyp 2–6 (therapienaiv und therapieerfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
Patienten, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind	- ^d	best supportive care
a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT 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. b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen. c: 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 zVT anzusehen. d: Der G-BA hatte keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Es erfolgte ein ergänzender Auftrag zur Darstellung der Bearbeitung und Studienergebnisse im Dossier (siehe Anhang A). CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der G-BA legt für Patienten mit Genotyp 1 alternativ die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) sowie die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für alle anderen Patientengruppen (therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose, Patienten mit Genotyp 2 bis 6, Patienten mit HIV-Koinfektion)

wurde die duale Kombination aus Ribavirin und Peginterferon als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA mit Ausnahme der Fragestellungen zu Patienten mit Genotyp 1. Der pU gibt an, von der Festlegung des G-BA für Patienten mit Genotyp 1 abzuweichen, da er zum einen Prognosefaktoren nicht berücksichtigt. Er wählt daher für therapienaive Patienten ohne Zirrhose sowie erfahrene Patienten die Triple-Therapie aus. Zum anderen sieht der pU auch für therapienaive Patienten mit Zirrhose die Triple-Therapie als zweckmäßig an und stellt deshalb zusätzlich Ergebnisse zu dieser Vergleichstherapie dar. Insgesamt haben die vorgebrachten Abweichungen im Dossier jedoch keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da die vorgelegten Vergleiche aus anderen Gründen nicht verwertet werden können bzw. der Vergleich mit der Triple-Therapie für therapienaive Patienten mit Zirrhose vom pU zusätzlich zum eigentlich relevanten Vergleich gegenüber der dualen Therapie dargestellt wurde.

Der pU legt darüber hinaus Daten zu Patienten vor, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind und benennt best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der G-BA hatte für diese Patientengruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Gemäß dem ergänzenden Auftrag vom 05.02.2014 werden die Ergebnisse dieser Studien separat in Anhang A dieses Berichts dargestellt.

Abweichung durch zusätzliche Darstellung der Triple-Therapie bei Genotyp 1 mit Zirrhose

Der pU gibt an, dass für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose eine Triple-Therapie zweckmäßig sei und legt im Dossier zusätzlich zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (duale Therapie) Ergebnisse zum Vergleich mit der Triple-Therapie vor. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den Proteaseinhibitoren zeigen, dass bei therapienaiven Patienten mit Zirrhose ein Zusatznutzen der Triple-Therapie gegenüber der dualen Kombination nicht belegt ist [10,11].

Die Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und die Ergebnisse zur alternativen Vergleichstherapie (Triple-Therapie) nicht weiter betrachtet. Das weicht vom Vorgehen des pU zwar ab, bleibt allerdings ohne Konsequenz, da im Dossier aus beiden Vergleichen die gleiche Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet wird.

2.11.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.11.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Nicht adjustierter indirekter Vergleich unvollständig

Der pU fasst die weiteren Untersuchungen, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie untersucht wurde, in sogenannten „historischen Vergleichen“ zusammen. Diese historischen Vergleiche stellen nicht adjustierte indirekte Vergleiche dar. Auf Seite von Sofosbuvir schließt er dabei Arme aus RCTs 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 zwischen den Vergleichen systematisch unterscheidet.

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]).

Weitere Hinweise zu den Einschlusskriterien des pU:***Zur Population:***

- Zum Genotyp 4, 5, 6 schließt der pU Studien aus, in denen ausschließlich Patienten mit Genotyp 5 oder Genotyp 6 eingeschlossen wurden. Der pU weist darauf hin, dass er die Gruppe der Patienten mit Genotyp 4, 5 und 6 zusammengefasst betrachtet, weil diese Genotypen in Deutschland insgesamt selten und Genotyp 5, 6 sehr selten wären. Er begründet den Ausschluss von Studien mit ausschließlichem Genotyp 5, 6 damit, dass durch ihren Einschluss Patienten mit entsprechenden Infektionen im Studienpool möglicherweise überrepräsentiert würden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aufgrund der vom pU vorgenommenen Einschränkung ist der resultierende Studienpool nur für den Genotyp 4 heranzuziehen, da er für die Genotypen 5 und 6 inhaltlich unvollständig ist.
- Der pU schließt bei der Fragestellung zum Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) Studien aus, in denen ausschließlich Ergebnisse zu bestimmten HCV-Subtypen (nur Genotyp 1a oder nur Genotyp 1b) berichtet wurden. Er begründet diesen Ausschluss damit, dass in Deutschland beide Subtypen vorkommen würden und eine Effektmodifikation durch den Genotyp 1 Subtyp nicht auszuschließen wären, denn bei Patienten mit dem Subtyp Genotyp 1b wäre die SVR-Rate geringer als bei Patienten mit Genotyp 1a. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Nutzenbewertung umfasst für die Fragestellung zum Genotyp 1 beide Subtypen.

Zur Vergleichstherapie:

- Bei der Fragestellung zum Genotyp 1 (therapienaiv und therapieerfahren) beschränkt der pU die Vergleichstherapie auf die Triple-Therapie, d. h. Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Wie bereits unter Abschnitt 2.11.1 beschrieben, wird diesem Vorgehen nicht gefolgt und die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für die Dossierbewertung herangezogen (siehe Tabelle 19).

- Der pU schließt Studien zur Triple-Therapie aus, in denen Therapieschemata und Dosierungen untersucht wurden, die nicht den Angaben der Fachinformationen der betreffenden Wirkstoffe entsprachen. Über dieses Kriterium benennt er konkret den Ausschluss von Studien, in denen Telaprevir nicht in einem Response-gesteuerten Therapie-Schema untersucht wurde und weist darauf hin, dass es für Boceprevir keine Studien geben würde, die gemäß Fachinformation durchgeführt wurden. Das Einschlusskriterium einer zulassungskonformen Anwendung der Therapien ist grundsätzlich nachvollziehbar, wobei jedoch jeweils zu prüfen ist, ob Abweichungen von der zulassungskonformen Anwendung die Interpretierbarkeit der Daten einschränken.

Zu den Endpunkten:

- Der pU beschränkt in den Einschlusskriterien die Endpunkte auf das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR), unerwünschte Ereignisse (UE) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Endpunkte zur Mortalität sowie (z. B. leberbezogenen) Morbidität sind jedoch ebenfalls relevant. Für die Nutzenbewertung wird keine Einschränkung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

2.11.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt in diesem Abschnitt an, welchen Kriterien die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien er folgt. So stellt er die Methodik von nicht vergleichenden (einarmligen) Studien anhand der Kriterien des CONSORT-Statements dar, da aus seiner Sicht TREND- und STROBE-Kriterien ebenfalls ungeeignet wären. Die CONSORT-Kriterien decken relevante Aspekte zur Bewertung des benannten Studiendesigns

allerdings nur unzureichend ab, wie z. B. Angaben zur Methodik der Rekrutierung (z. B. Überweisung, Selbstselektion) bzw. spezielle Stichprobenauswahlverfahren, die durch die TREND-Kriterien besser abgedeckt werden. Er macht keine Angaben darüber, wie er die Studienbeschreibung ansonsten adäquat vornehmen wird.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, dass im Dossier Studien mit Patienten mit den folgenden Patientencharakteristika beschrieben würden: erwachsene Patienten; CHC, unabhängig vom HCV-Genotyp; Patienten mit oder ohne HIV-Ko-Infektion; Patienten mit und ohne Leberzirrhose; in Bezug auf die antivirale Behandlung der CHC therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten; für eine Interferon-Behandlung geeignete und ungeeignete Patienten (Einschränkungen aus medizinischen Gründen oder Ablehnung der Therapie durch die Patienten). Im Ergebnis stellt der pU Ergebnisse zu Patientencharakteristika für die folgenden Merkmale dar: Alter, Geschlecht, Zirrhosestatus, HCV-Genotyp, IL28B (Interleukin 28B)-Genotyp und Ausgangsviruslast. Für die Dossierbewertung werden weiterhin Fibrosegrad und Ethnie, nicht jedoch der IL28B-Genotyp dargestellt.

Endpunkte

Der pU macht Angaben zum SVR, zu UE sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und beschreibt, dass Ergebnisse zum SVR 12 (Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA im Blut 12 Wochen nach Behandlungsende) berücksichtigt werden können, wenn keine Daten zum SVR 24 (Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Behandlungsende) vorliegen. Dies begründet er damit, dass eine ausreichende Konkordanz von Patienten vorliegt, die einen SVR 12 und daraufhin einen SVR 24 erreichen, bzw. einen SVR 24 auch nach zuvorigem SVR12 aufweisen. Hierzu legt der pU Daten aus 4 Phase III-Studien vor, in denen Patienten mit unterschiedlichen Genotypen sowie Vorbehandlungsstatus eingeschlossen wurden [19]. Der positive bzw. der negative Vorhersagewert (positive predictive value [PPV] / negative predictive value [NPV]) von SVR 12 auf den SVR 24 war für alle Studien sehr hoch (NEUTRINO [100 % / 100 %], FISSION [99 % / 99 %], POSITRON [100 % / 100 %], FUSION mit 12-wöchiger Behandlungsdauer [98 % / 100 %], FUSION mit 16-wöchiger Behandlungsdauer [99 % / 100 %]). Die vorgelegten Daten zeigen weiterhin, dass die meisten Relaps-Fälle innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Behandlung auftraten [19]. Niedrige späte Rückfallraten werden auch durch die dem Dossier beigelegten (nicht-systematischen) Übersichtsarbeiten gestützt [20].

Da eine hohe Konkordanz zwischen SVR 12 und SVR 24 für Studien mit Sofosbuvir besteht, wird in Situationen, in denen lediglich der Endpunkt SVR 12 untersucht wurde, von einer Vergleichbarkeit zum SVR 24 ausgegangen.

Der pU führt Begründungen zur Patientenrelevanz des SVRs an (über Heilung der HCV-Infektion). Der SVR 24 wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen, jedoch als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen

(HCC) eingestuft [10,11] und als solcher in der Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 2.11.2.9.4).

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Für die verschiedenen Patientengruppen unterschied sich die Evidenzlage. Nur für Fragestellung 2 legt der pU einen direkt vergleichenden RCT vor. Die in den folgenden Abschnitten „Meta-Analysen“, „Sensitivitätsanalysen“ und „Subgruppen / Effektmodifikatoren“ beschriebene Methodik bezieht sich nur auf die Auswertung dieses RCT (FISSION). Angaben zu vorgelegten weiteren Untersuchungen finden sich im Absatz „Indirekte Vergleiche (nicht adjustiert)“ am Ende dieses Abschnitts.

Die Studie FISSION schloss Patienten mit Genotyp 2 und Genotyp 3 ein, wobei nur Patienten mit Genotyp 2 zulassungskonform behandelt wurden. Nachfolgend werden Angaben zur relevanten Teilpopulation (Genotyp 2) des RCT kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie für die Gruppe der therapienaiven Patienten mit Genotyp 2 identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zur für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik. Für den Endpunkt SVR 24 wurde im Rahmen der Primäranalyse bei Patienten mit fehlenden Werten ggf. der entsprechende SVR 12-Wert eingesetzt (LOCF: last observation carried forward). Der pU führte für die Gesamtpopulation der FISSION-Studie eine Sensitivitätsanalyse durch, um zu prüfen, welchen Effekt es hätte, wenn die fehlenden Daten nicht ersetzt worden wären, sondern für alle Patienten mit fehlenden SVR 24-Werten ein Therapieversagen angenommen worden wäre. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Für die relevante Teilpopulation der Genotyp 2 Patienten lag die erforderliche Information zu der Anzahl von Patienten mit ersetzten Werten vor, so dass diese in Sensitivitätsanalysen durch eigene Berechnungen verwendet werden konnte.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie sich auf die Gesamtpopulation der FISSION-Studie beziehen. Für die relevante Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2 liegen keine Subgruppenanalysen vor. Daher wird die zugehörige Methodik nicht weiter kommentiert.

Indirekte Vergleiche (nicht adjustiert)

Im Falle von Patientengruppen, für die keine direkt vergleichenden Studien vorlagen bzw. keine adjustierten indirekten Vergleiche wegen fehlender Brückenkomparatoren möglich waren, legt der pU nicht adjustierte indirekte Vergleiche vor. Seine Angaben zur diesbezüglich angewandten Methodik befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

Für Patientengruppen, für die keine direkt vergleichenden Studien vorlagen, führte der pU nach eigenen Angaben eine systematische Suche nach Studien durch, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie untersucht wurde. Das Vorgehen des pU, einzelne Studienarme für einen Vergleich heranzuziehen, entspricht einem nicht adjustierten indirekten Vergleich.

Für diesen Vergleich zog der pU größtenteils Studien mit Sofosbuvir heran, die nicht randomisiert bzw. kontrolliert waren. Auf Komparator-Seite finden sich jedoch ausschließlich RCTs, da er die Fragestellung und Einschlusskriterien für die Informationsbeschaffung zu Studien mit Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschiedlich benennt.

Hieraus ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit (siehe 2.11.2.1 zur Fragestellung und 2.11.2.3.2 zum Studienpool), aufgrund derer die angewendete Methodik zu den nicht adjustierten indirekten Vergleichen nicht weiter kommentiert wird.

2.11.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

Die Informationsbeschaffung wird dabei fragestellungsübergreifend kommentiert, während der Kommentar zum Studienpool in entsprechende Fragestellung unterteilt ist.

Zu Fragestellung 2 wurde ein RCT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt. Darüber hinaus präsentiert der pU nicht adjustierte indirekte Vergleiche. Diese sind jedoch inhaltlich unvollständig und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Abschnitt 2.11.2.3.2 enthält eine Übersicht der Bearbeitung der Fragestellungen im Dossier. Die Datengrundlage für die Fragestellungen, die sich für die Nutzenbewertungen ergeben, wird in Unterabschnitten beschrieben und sich ergebende Konsequenzen für die Nutzenbewertung werden dort benannt.

2.11.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Sofosbuvir war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Dennoch hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Sofosbuvir durchgeführt. Mit dieser Recherche hat er 2 Publikationen zu bereits in der Studienliste genannten Studien identifiziert. Die dargestellte bibliografische Literaturrecherche wurde nicht überprüft, da sie nicht gefordert war.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern durch. Die Suche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum direkten Vergleich sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Sofosbuvir identifiziert.

Weitere Untersuchungen (indirekte Vergleiche [nicht adjustiert])

Zur Identifizierung relevanter Studien für nicht adjustierte indirekte Vergleiche hat der pU separate Recherchen zu Sofosbuvir, zur Triple-Therapie mit Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin und zur dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin durchgeführt.

Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen nicht geeignet und wird deshalb nicht weiter betrachtet (zur Begründung siehe 2.11.2.1 zur Fragestellung und 2.11.2.3.2 zum Studienpool).

2.11.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1.4, 4.3.2.3.5, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Die Fragestellungen des pU werden nach Genotyp und Therapieerfahrung sowie dem jeweilig zugelassenen Behandlungsregime mit Sofosbuvir unterteilt. Für diese legt der pU RCTs und weitere Untersuchungen vor, die er in nicht adjustierten indirekten Vergleichen zusammenfasst.

Tabelle 20 zeigt eine Übersicht der sich ergebenden Fragestellungen unter Angabe der im Dossier vorgelegten Evidenz.

Tabelle 20: Übersicht der Fragestellungen und Angabe der Adäquatheit der Methodik der im Dossier vorgelegten Evidenz

Fragestellung	Indikation CHC	Zugelassenes Sofosbuvir-Regime	Vorgelegte Evidenz im Dossier und Angabe, ob Methodik als adäquat eingeschätzt wird
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	SOF + PEG + RBV	Therapienaive Patienten: ▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PI + PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich Therapieerfahrene Patienten: ▪ keine Daten vorgelegt
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	SOF + PEG + RBV	▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich ▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PI + PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich, entspricht darüber hinaus nicht der zVT [siehe 2.11.1]
2	Genotyp 2	SOF + RBV	Therapienaive Patienten: ▪ direkter Vergleich: 1 RCT, methodisch adäquater Vergleich Therapieerfahrene Patienten: ▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich
3	Genotyp 3	SOF + PEG + RBV oder	Therapienaive Patienten: ▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich Therapieerfahrene Patienten: ▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich
		SOF + RBV	Therapienaive Patienten: ▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich Therapieerfahrene Patienten: ▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich
4	Genotyp 4	SOF + PEG + RBV	Therapienaive Patienten: ▪ nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich
5	Genotyp 5 oder 6	SOF + PEG + RBV	Wurde im Dossier nicht systematisch bearbeitet, sondern unter Fragestellung 4 gefasst.
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	Nach Genotyp	Therapienaive Patienten: ▪ GT 2, nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich Therapieerfahrene Patienten: ▪ GT 2 / 3, nicht adj. indirekter Vergleich vs. PEG + RBV: methodisch inadäquater Vergleich

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Übersicht der Fragestellungen und Angabe der Adäquatheit der Methodik der im Dossier vorgelegten Evidenz (Fortsetzung)

a: Methodisch inadäquat waren diejenigen Vergleiche, die auf einer Recherche mit systematisch unterschiedlichen Einschlusskriterien für die Intervention und den Komparator fußten, siehe Abschnitt 2.12.2.1.

Adj.: adjustiert; CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

2.11.2.3.2.1 CHC Genotyp 1 exklusive therapienaive Patienten mit Zirrhose (Fragestellung 1)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Sofosbuvir zur Fragestellung 1 vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Der pU legt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von SOF + PEG + RBV gegenüber der Triple-Therapie mit Boceprevir (BOC) oder Telaprevir (TVR) + PEG + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose vor. Auf der Intervention-Seite (SOF + PEG + RBV) schließt der pU die einarmige Studie NEUTRINO [21] sowie den Studienarm A der randomisierten Studie ATOMIC [22] ein. Auf der Komparator-Seite (TVR + PEG + RBV) schließt der pU den Studienarm T12PR der RCT ADVANCE [23] sowie die 4 Studienarme (q8h alfa-2a, q8h alfa-2b, q12h alfa-2a, q12h alfa-2b) der RCT Marcellin 2001 ein [24].

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.

Darüber hinaus ist aber selbst der Studienpool für RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BOC oder TVR + PEG + RBV) nicht vollständig. Es waren 2 RCTs mit großen Stichprobenumfängen aus vorherigen Nutzenbewertungen bekannt, die vom pU nicht für die Beantwortung der Fragestellung eingeschlossen wurden. Zum einen handelt es sich um die Studie ILLUMINATE, die das zulassungskonforme Response-gesteuerte Therapieschema (RGT-Schema) einer Triple-Therapie mit Telaprevir (TVR + PEG + RBV) in der relevanten Patientenpopulation in 2 Studienarmen (T12PR24 [Randomly Assigned], T12PR48 [Nonrandomly Assigned]) untersuchte [25]. Zum anderen handelt es sich um die Studie SPRINT-2, die das RGT-Schema einer Triple-Therapie mit BOC + PEG + RBV in der relevanten Patientenpopulation in einem Studienarm (Gruppe 2 [RGT]) untersuchte [26]. Bei der Studie SPRINT-2 weicht das Behandlungsschema der Studie zwar vom zulassungskonformen Behandlungsschema ab, denn bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose ist die von der Zulassung vorgesehene Behandlungsdauer mit Boceprevir bei Spätrespondern 8 Wochen länger als in der SPRINT-2-Studie durchgeführt (zugelassene Behandlungsdauer um 25 % unterschritten). Der Einfluss durch die unterschiedliche Behandlungsdauer mit Boceprevir im RGT-Schema der Zulassung und in der Studie SPRINT-2 bei Spätrespondern wurde jedoch in der Nutzenbewertung von Boceprevir als vernachlässigbar bewertet, sodass die Ergebnisse der Studie für die Bestimmung des Zusatznutzens von Boceprevir vom IQWiG [10] sowie vom G-BA [27] herangezogen wurden. Der pU selbst begründet die Festlegung der Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie u. a. mit diesen Bewertungen und widerspricht sich damit bezüglich der Verwendbarkeit der SPRINT-2-Studie.

Zusammenfassend lässt sich für Patienten mit Genotyp 1 aus den vom pU vorgelegten Auswertungen kein Zusatznutzen für SOF + PEG + RBV gegenüber TVR + PEG + RBV ableiten.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.11.2.3.2.2 CHC Genotyp 1 therapienaive Patienten mit Zirrhose (Fragestellung 1b)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zur Fragestellung 1b vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Der pU legt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von SOF + PEG + RBV gegenüber der dualen Therapie mit PEG + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose vor. Auf der Intervention-Seite (SOF + PEG + RBV) schließt der pU die einarmige Studie NEUTRINO ein [21]. Auf der Komparator-Seite (PEG + RBV) schließt der pU den Arm PR der RCT ADVANCE [23], den Arm PR48 der RCT SPRINT-1 [28], den Arm E der RCT PROPEL [29], den Arm B der RCT JUMP-C [30] und den Arm 2 (PEG2a + RBV) der RCT Hassanein 2004 [31] ein.

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.

Zusammenfassend lässt sich für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose aus den vorgelegten Auswertungen kein Zusatznutzen für SOF + PEG + RBV gegenüber PEG + RBV ableiten.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.11.2.3.2.3 CHC Genotyp 2 (Fragestellung 2)

Direkter Vergleich

Der pU legt für **therapienaive** Patienten mit Genotyp 2 einen direkten Vergleich von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV vor (RCT FISSION).

Die Studie FISSION schließt therapienaive Patienten sowohl vom Genotyp 2 als auch 3 ein. Eine zulassungskonforme Behandlung mit SOF + RBV erfolgt nur für Patienten mit Genotyp 2. Da der Anteil dieser Patienten lediglich bei 27,6 % der Gesamtpopulation liegt, werden bei der Bewertung der Ergebnisse nur Auswertungen zur relevanten Teilpopulation therapienaive Patienten mit Genotyp 2 herangezogen.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Der pU legt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit PEG + RBV für **therapieerfahrene** Patienten mit Genotyp 2 vor. Auf der Intervention-Seite (SOF + RBV) schließt der pU den 12 Wochen Arm des RCT FUSION [32] sowie den Arm B des RCT VALENCE [33] ein. Auf der Komparator-Seite (PEG + RBV) schließt der pU Patienten der einarmigen Lead-in Phase der RCT HALT-C [34] sowie beide Studienarme der RCT Scotto 2008 [35] ein. Die in den vom pU herangezogenen 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 therapienaive Patienten jeweils zu relevanten Anteilen ein. Die inhaltliche Ähnlichkeit der vom pU eingeschlossenen Studienarme kann nicht beurteilt werden, da für die Studien auf Komparator-Seite keine Angaben zu Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation der therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 2 im Dossier vorliegen. Der pU liefert selbst für seine eigene Sofosbuvir-Studie VALENCE keine entsprechenden Angaben.

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.

Zusammenfassend lässt sich für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 aus den vorgelegten Auswertungen kein Zusatznutzen für SOF + RBV gegenüber PEG + RBV ableiten.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.11.2.3.2.4 CHC Genotyp 3 (Fragestellung 3)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. In der FISSION-Studie wurden zwar Patienten mit Genotyp 3 eingeschlossen, diese wurden jedoch nicht zulassungskonform behandelt (Therapiedauer um 50 % unterschritten). Der pU selbst hat die FISSION-Studie daher nicht für Patienten mit Genotyp 3 berücksichtigt.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Für **therapienaive** Patienten mit Genotyp 3 legt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich für das **Therapieregime SOF + RBV** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV vor. Auf der Intervention-Seite schließt der pU den Arm D der RCT VALENCE [33] ein. Auf der Komparator-Seite zieht der pU den Arm B der RCT ACCELERATE [36], den Arm B der RCT Ascione 2010 [37], den Arm A der RCT Ferenci 2008 [38], den Arm F der RCT Foster 2011 [39], den Arm B der RCT Lagging 2008 [40], den Arm A der RCT Manns 2011 [41], den Arm B der RCT Mangia 2010 [42] und den Arm A der RCT Nelson 2010 [43] heran. Die in den vom pU herangezogenen Studienarmen eingeschlossenen Patienten sind nur zum Teil für die vorliegende Fragestellung relevant. Die Studie VALENCE schloss zusätzlich therapieerfahrene Patienten, die Studien auf Komparator-Seite zum Teil Patienten weiterer Genotypen jeweils zu relevanten Anteilen ein. 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 terapienaiven Patienten mit Genotyp 3 macht. Auch auf Komparator-Seite liegen nicht für alle Studien entsprechende Angaben im Dossier vor. Bereits aus den erhältlichen Angaben im Dossier geht jedoch hervor, 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). Eine inhaltliche Ähnlichkeit kann nicht angenommen werden.

Für **therapienaive** Patienten mit Genotyp 3 legt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich für das **Therapieregime SOF + PEG + RBV** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV vor. Auf der Intervention-Seite schließt der pU den Arm 4 der RCT ELECTRON [44] ein. Der pU vergleicht die Studie ELECTRON mit den Studien auf Komparator-Seite, die er bereits für den nicht adjustierten indirekten Vergleich für terapienaive Patienten mit Genotyp 3 für das Studienregime SOF + RBV (siehe oben) herangezogen hat. Die in den vom pU herangezogenen Studienarmen eingeschlossenen Patienten sind nur zum Teil für die vorliegende Fragestellung relevant, da sowohl die Studie ELECTRON als auch die Mehrheit der Studien auf Komparator-Seite Patienten weiterer Genotypen jeweils zu relevanten Anteilen einschlossen. Die inhaltliche Ähnlichkeit der vom pU eingeschlossenen Studienarme kann nicht beurteilt werden, da der pU für seine eigene Sofosbuvir-Studie ELECTRON keine Angaben zu Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation der terapienaiven Patienten mit Genotyp 3 macht. Auch auf Komparator-

Seite liegen nicht für alle Studien entsprechende Angaben im Dossier vor. Bereits aus den erhältlichen Angaben im Dossier geht jedoch hervor, dass sich der Anteil der eingeschlossenen Patienten mit Zirrhose zwischen den Studien zum Teil deutlich unterscheidet (z. B. 0 % in der Studie ELECTRON versus 23 % in Arm B der Studie ACCELERATE). Eine inhaltliche Ähnlichkeit kann nicht angenommen werden.

Für **therapieerfahrene** Patienten mit Genotyp 3 legt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich für das **Therapieregime SOF + RBV** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit PEG + RBV vor. Auf der Intervention-Seite schließt der pU den Arm D der RCT VALENCE [33] ein. Auf der Komparator-Seite schließt der pU Patienten der Lead-in Phase der RCT HALT-C [34] sowie beide Studienarme der RCT Scotto 2008 [35] ein. Die in den vom pU herangezogenen Studienarmen eingeschlossenen Patienten sind nur zum Teil für die vorliegende Fragestellung relevant. Die Studie VALENCE schloss zusätzlich therapienaive Patienten, die Studien auf Komparator-Seite Patienten weiterer Genotypen jeweils zu relevanten Anteilen ein. Die inhaltliche Ähnlichkeit der vom pU eingeschlossenen Studienarme kann nicht beurteilt werden, da im Dossier für keine Studie Angaben zu Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation der therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 3 vorliegen. Selbst für seine eigene Sofosbuvir-Studie VALENCE macht der pU keinen entsprechenden Angaben.

Für **therapieerfahrene** Patienten mit Genotyp 3 legt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich für das **Therapieregime SOF + PEG + RBV** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV vor. Auf der Interventionsseite schließt der pU die einarmige Studie LONESTAR-2 [45] ein. Der pU vergleicht die Studie LONESTAR-2 mit den RCTs HALT-C und Scotto 2008 auf Komparator-Seite, die er bereits für den nicht adjustierten indirekten Vergleich für therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 3 für das Therapieregime SOF + RBV herangezogen hat (siehe oben).

Da die Recherchen des pU keinen für die Fragestellung geeigneten Studienpool ermöglichen (siehe Abschnitt 2.11.2.1), werden die nicht adjustierten indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassend lässt sich weder für therapienaive noch therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3 für keines der beiden zugelassenen Therapieregimes aus den vorgelegten Auswertungen ein Zusatznutzen für SOF + RBV bzw. SOF + PEG + RBV gegenüber PEG + RBV ableiten.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patienten mit Genotyp 3 einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.11.2.3.2.5 CHC Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Sofosbuvir zur Fragestellung 4 vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Der pU legt einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von SOF + PEG + RBV gegenüber der dualen Therapie mit PEG + RBV für **therapienaive** Patienten mit Genotyp 4 vor. Auf der Intervention-Seite (SOF + PEG + RBV) schließt der pU die einarmige Studie NEUTRINO ein [21]. Auf der Komparator-Seite (PEG + RBV) schließt der pU den Arm 2 (control) der RCT Assem 2011 [46], den Arm 3 (PR) der RCT Benhamou 2013 [47], beide Arme (Gruppe A und B) der RCT Kamal 2011 [48], den Arm 1 der RCT Rossignol 2009 [49] sowie die Gruppe STD der RCT Zeuzem 2005 [50] ein.

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.

Zusammenfassend lässt sich für therapienaive Patienten mit Genotyp 4 aus den vorgelegten Auswertungen kein Zusatznutzen für SOF + PEG + RBV gegenüber PEG + RBV ableiten.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für therapienaive Patienten mit Genotyp 4 einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.11.2.3.2.6 CHC Genotyp 5 oder 6 (Fragestellung 5)**Direkter Vergleich**

Im Dossier liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 5 vor.

Indirekte Vergleiche (adjustiert und nicht adjustiert)

Im Dossier liegen keine indirekten Vergleiche zur Fragestellung 5 vor.

Fragestellung 5 wurde im Dossier gemeinsam mit Fragestellung 4 (Patienten mit Genotypen 4, 5 und 6) bearbeitet. Da der pU jedoch Studien ausgeschlossen hat, in denen ausschließlich Patienten mit Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen wurden, ist der Studienpool zu dieser Fragestellung im Dossier nur für Patienten mit Genotyp 4 verwertbar (siehe 2.11.2.1). Im Gegensatz zum Dossier wird der Zusatznutzen für diese Patientengruppe daher in einer separaten Fragestellung betrachtet. Diese wurde aber nicht systematisch im Dossier bearbeitet, weshalb sich keine Studien zur Fragestellung finden. Eine Kommentierung des Studienpools des pU entfällt.

Darüber hinaus war die Recherche des pU für indirekte Vergleiche inhaltlich unvollständig (siehe 2.11.2.1 zur Fragestellung und 2.11.2.3.2 zum Studienpool) und ermöglicht keinen für die Fragestellung geeigneten Studienpool.

2.11.2.3.2.7 CHC Patienten mit HIV-Koinfektion (Fragestellung 6)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Indirekter Vergleich (nicht adjustiert)

Für **therapienaive Patienten mit Genotyp 2 und HIV-Koinfektion** legt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV vor. Auf der Intervention-Seite schließt der pU den Arm A (GT2/3 naiv) der nicht randomisierten, kontrollierten Studie PHOTON [51] ein. Auf der Komparator-Seite zieht der pU den Arm A der RCT Carrat 2004 [52], den Arm A (PEG + RBV) der RCT Laguno 2004 [53] und beide Arme (PEG2a und PEG2b) der RCT Laguno 2009 [54] heran.

Für **therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit HIV-Koinfektion** zieht der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von SOF + PEG gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV heran. Auf der Intervention-Seite schließt der pU die Arme B (GT 2/3 TE) und C (GT 1 TN) der nicht randomisierten, kontrollierten Studie PHOTON [51] ein. Auf der Komparator-Seite schließt er den Arm B der RCT Rodriguez-Torres 2012 [55], den Arm A (control group) der RCT Sulkowski 2013a [56] sowie alle Patienten aus der RCT Sulkowski 2013b [57] ein, die mit PEG + RBV (PR-Gruppe) behandelt wurden. Für diesen Vergleich legt der pU keine Auswertungen zum SVR vor. Darüber hinaus beschreibt der pU selbst in Modul 4 des Dossiers, dass er auf der Intervention-Seite Patienten mit Genotyp 2 oder 3 und HIV-Koinfektion heranzieht, auf der Komparator-Seite aber Studien einschließt, die fast ausschließlich Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion betrachten. Ein sinnvoller Vergleich auf Basis des Studienpools des pU ist somit für die vorliegende Fragestellung therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 oder 3 und HIV-Koinfektion grundsätzlich nicht möglich.

Da die Recherchen des pU keinen für die Fragestellung geeigneten Studienpool ermöglichen (siehe Abschnitt 2.11.2.1), werden die nicht adjustierten indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusammenfassend lässt sich weder für therapie-naive noch therapieerfahrene CHC Patienten mit HIV-Koinfektion aus den vorgelegten Auswertungen ein Zusatznutzen für SOF + RBV gegenüber PEG + RBV ableiten.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für CHC Patienten mit HIV-Koinfektion einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.11.2.3.2.8 Zusammenfassung / Konsequenzen

Die zur Fragestellung 2 vorgelegte Evidenz (RCT FISSION) wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Darüber hinaus präsentiert der pU nicht adjustierte indirekte Vergleiche, die jedoch inhaltlich unvollständig und teilweise aus anderen Gründen methodisch inadäquat sind und daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Die auf Basis der vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche berechneten Ergebnisse zum SVR 24 zeigen überdies nur in einem Vergleich einen dramatischen Effekt (therapienaive Patienten mit Genotyp 4). Dieser gilt – gemeinsam mit einer grundsätzlichen Eignung der eingeflossenen Studien, sowie der Ähnlichkeit der Studien für die Zusammenfassung in einem indirekten Vergleich – als notwendige Bedingung, um aus einem nicht adjustierten indirekten Vergleich einen Zusatznutzen ableiten zu können. Zur Einordnung eines Effekts als „dramatisch“ siehe Abschnitt 2.11.2.4.2. Die Ergebnisse zum SVR aus den vom pU zu den einzelnen Fragestellungen vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleichen sind ergänzend im Anhang C dargestellt.

2.11.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Genotyp 2, RCT FISSION)

Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse der Studie FISSION zur Fragestellung therapienaive Patienten mit Genotyp 2 (Fragestellung 2) kommentiert.

2.11.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

In seine Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 schließt der pU eine Studie ein (FISSION). Das Studiendesign dieser Studie ist nachvollziehbar beschrieben.

In die Studie FISSION wurden therapienaive Patienten mit Genotyp 2 und 3 eingeschlossen. Eine zulassungskonforme Behandlung mit Sofosbuvir hinsichtlich der Behandlungsdauer erfolgte in der Studie aber nur für Patienten mit Genotyp 2.

Die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation besteht aus Patienten mit Genotyp 2. Diese machen weniger als 30 % der Gesamtpopulation der Studie aus, so dass der überwiegende Anteil der behandelten Patienten nicht der relevanten Teilpopulation entspricht. Die dargestellten Angaben zur Patientenpopulation beziehen sich aber auf die Gesamtpopulation der Studie, so dass eine separate Charakterisierung der relevanten Teilpopulation nicht möglich ist.

2.11.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie FISSION als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Entgegen der Bewertung des pU wird die Studie für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da sämtliche Auswertungen auf dem Full Analysis Set (FAS), d. h. den Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben, basieren. Insgesamt wurden 13 der 150 randomisierten Patienten mit Genotyp 2 (9 %) nicht berücksichtigt. Dabei war die Differenz in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den Behandlungsarmen größer als 5 % (SOF + RBV: 3 von 73 [4 %] vs. PEG + RBV: 10 von 77 [13 %]). Das ITT-Prinzip wurde somit nicht adäquat umgesetzt.

Zu dem Aspekt „Verdeckung der Gruppenzuteilung“ finden sich innerhalb des Dossiers verschiedene Angaben. Da die Randomisierung mittels eines interaktiven Web Response Systems erfolgte, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass dieses Kriterium eingehalten

wurde. Das offene Design der Studie hat auf Studienebene keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Aus dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene folgt, dass die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden – auf Endpunktebene können weitere Gründe vorliegen. Damit wird der Bewertung des pU nicht gefolgt, der das Verzerrungspotenzial für alle von ihm herangezogenen Endpunkte, d.h. SVR, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Endpunkte zu Nebenwirkungen, als niedrig eingestuft hat.

Über das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene hinaus liegen für den Endpunkt SVR keine weiteren Aspekte vor. Die sehr unterschiedliche Behandlungsdauer (SOF + RBV 12 Wochen versus PEG + RBV 24 Wochen) und somit Beobachtungsdauer in beiden Armen wird hier als unproblematisch eingestuft (siehe Abschnitt 2.11.2.2). Die Auswirkungen der inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips auf die Effektschätzung werden mit Hilfe eigener Sensitivitätsanalysen überprüft. Bei robusten 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.

Im Falle der Nebenwirkungen bewertet der pU das Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE als niedrig, da die Definition dieser Endpunkte „eindeutig“ sei. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Es können nur UE erhoben werden, ohne dabei eine Differenzierung von den durch die Behandlung verursachten Nebenwirkungen und anderen UE vornehmen zu können. In Studien erfasste UE setzen sich aus mehreren Komponenten zusammen: das sind neben interventionsspezifischen UEs (durch Intervention / Komparator hervorgerufene Nebenwirkungen) auch UE, die als „Hintergrundrauschen“ erfasst, jedoch nicht oder nur teilweise von Intervention beeinflusst werden.

Bei einer gleich langen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer in beiden Armen kann davon ausgegangen werden, dass sich das „Hintergrundrauschen“ bei der Auswertung der aufgetretenen UE „herauskürzt“, so dass bei einem statistisch signifikanten Effekt davon ausgegangen werden kann, dass sich die Nebenwirkungsrate zwischen den untersuchten Therapien unterscheidet. Bei stark unterschiedlicher Beobachtungsdauer zwischen den Armen ist dies nicht gegeben; der Einfluss des „Hintergrundrauschens“ kann in diesem Fall nicht eingeschätzt werden. Eine einfache Möglichkeit, diese Problematik zu umgehen, wäre eine gleich lange Beobachtungsdauer trotz unterschiedlicher Behandlungsdauern. Eine komplexere Umsetzung wäre die Durchführung einer Studie mit Double-Dummy-Design. Hier würde sich

an die zwölfwöchige Behandlung mit Sofosbuvir eine Placebo-Behandlung anschließen, so dass die Behandlungs- und damit auch die Beobachtungsdauer der im Vergleichsarm entsprechen würde.

Aufgrund der beschriebenen Problematik stellen die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis keine adäquate Auswertung dar und werden daher nur in den im Folgenden beschriebenen Ausnahmen zur Ableitung einer Aussage berücksichtigt.

Im Falle eines statistisch signifikanten Unterschieds zuungunsten des Studienarms mit der kürzeren Beobachtungsdauer (hier Sofosbuvir) kann das Ergebnis aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung (zugunsten von Sofosbuvir) herangezogen werden, um einen negativen Effekt von Sofosbuvir zu dem jeweiligen Endpunkt abzuleiten. Liegt kein statistisch signifikanter Effekt vor, kann hieraus keine Aussage abgeleitet werden. Dies gilt auch, wenn ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Sofosbuvir beobachtet wird; es sei denn, es handelt sich dabei um einen dramatischen Effekt.

Laut IQWiG Methodenpapier [9] dient die Operationalisierung zur Einordnung eines dramatischen Effekts nach Glasziou et al. [58] als Orientierung. 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). Eine Erhöhung bzw. Senkung des Risikos um das Zehnfache spiegelt häufig einen (quasi-)deterministischen Verlauf wider. Darüber hinaus soll das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein. Dieses zusätzliche Kriterium stützt die Relevanz des Ereignisses auf Populationsebene.

Liegen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Sofosbuvir oder ein dramatischer Effekt zugunsten von SOF + RBV vor, ist die Ableitung einer Aussage also prinzipiell möglich. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass bei den Auswertungen das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden ist. Aus diesem Grund werden eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, falls ein dramatischer Effekt vorliegt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Fehlende Werte werden dafür auf unterschiedliche Weisen ersetzt. Zeigt sich hier, dass der Effekt gegenüber dem Ersetzen der fehlenden Werte von den Patienten, die keine der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und vom pU nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (SOF + RBV: 3; PEG + RBV: 10), robust ist, wird aus den Ergebnissen eine Aussage abgeleitet. Im Falle des Abbruchs wegen UE ist darüber hinaus noch zu beachten, dass es sich um einen subjektiv berichteten Endpunkt in einer offenen Studie handelt. Wird also in einer ohnehin sehr unsicheren Datensituation ein zusätzlicher, das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beeinflussender Aspekt (bzw. mehrere davon) identifiziert, kann dieser (bzw. können diese) je nach Schwere dazu führen, dass die Ergebnisse insgesamt zu unsicher sind, um hieraus eine Aussage ableiten zu können.

Für das Gesamtüberleben ist eine Effektschätzung nicht möglich, da in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2 in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Todesfall auftrat. Im Falle der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Daher erfolgt für diese beiden Endpunkte keine Kommentierung.

2.11.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Im Folgenden werden alle vom pU in Modul 4 dargestellten Endpunkte gelistet. Es folgen Angaben dazu, ob ein Endpunkt eingeschlossen wird und ob Daten für die relevante Teilpopulation der therapie-naiven Patienten mit Genotyp 2 fehlen.

Nutzenendpunkte

- Gesamtmortalität: eingeschlossen
- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR): eingeschlossen

Wie in Abschnitt 2.11.2.2 beschrieben stellt der SVR einen ausreichend validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen dar. Da diese Einschätzung auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht, ist sie mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden. Diese Unsicherheit spiegelt sich darin wider, dass das Ausmaß eines Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft wird (siehe auch [10,11]).

Eine valide Interpretierbarkeit des Endpunkts ist auch bei voneinander abweichenden Behandlungszeiten zwischen Studienarmen gegeben, da von der Dauerhaftigkeit des SVR ausgegangen wird (siehe Abschnitt 2.11.2.2).

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen; es sind keine verwertbaren Daten vorhanden

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie FISSION anhand des generischen Fragebogens SF-36 erhoben. Für die relevante Teilpopulation 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.

Nebenwirkungen

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie FISSION (siehe oben) stellen Daten auf Basis von Patientenanteilen mit mindestens einem Ereignis keine adäquate Auswertung für Nebenwirkungen dar. Dazu bestehen 2 Ausnahmen: entweder liegt ein negativer Effekt zuungunsten der kürzeren Therapie vor oder es besteht ein dramatischer Effekt (siehe Abschnitt 2.11.2.4.2). Bei einem solchen Effekt kann davon ausgegangen werden, dass der beobachtete Effekt nicht alleinig durch den Einfluss der unterschiedlichen Beobachtungsdauer zustande kommt.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen

Abweichend vom Vorgehen des pU werden Ergebnisse zur Gesamtrate UE für die relevante Teilpopulation nur ergänzend ohne Effektschätzer dargestellt und fließen nicht in die Bewertung ein, da auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sind.

- Schwere UE (DAIDS-Grad 3 und höher): nicht eingeschlossen

Der pU schließt Auswertungen zu schweren UE nach der Division of AIDS (DAIDS)-Skala [59] in seine Bewertung ein. Diese Skala zur Einteilung von Schweregraden von UE bei Erwachsenen und Kindern wurde für das Krankheitsbild HIV entwickelt. Der pU macht keine Angaben zur Anwendbarkeit der Skala im Krankheitsbild CHC, eine Übertragbarkeit kann nicht beurteilt werden. Der Endpunkt wird somit nicht eingeschlossen.

- SUE: eingeschlossen; Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar (siehe Abschnitt 2.5.4)
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen; Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar (siehe Abschnitt 2.5.4)

Für Abbrüche wegen UE liegen in der Studie FISSION 2 Operationalisierungen vor:

- dauerhafter Abbruch einer der Studienmedikationen wegen UE,
- dauerhafter Abbruch beider Studienmedikationen wegen UE.

Die für die Nutzenbewertung als relevant herangezogene Operationalisierung ist der Abbruch beider Studienmedikationen, da dieser dem Endpunkt Therapieabbruch wegen UE entspricht. Der pU legt in Modul 4 Auswertungen zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE nur für die Gesamtpopulation vor. In Modul 5 sind darüber hinaus Daten für die relevante Teilpopulation verfügbar.

- UE von besonderem Interesse: nicht eingeschlossen

Der pU stellt im Dossier 8 UE von besonderem Interesse dar (als Systemorganklasse [SOC] oder bevorzugte Bezeichnung [Preferred Term, PT] gemäß MedDRA). Für 3 dieser UE liegen Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor:

- SOC Psychiatrische Erkrankungen,
- PT Anämie,
- PT Ausschlag.

Für die restlichen 5 liefert der pU hingegen keine separaten Auswertungen für die relevante Teilpopulation:

- PT Depression,
- PT Schlaflosigkeit,
- PT Angst,
- PT Fatigue,
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Die Erhebung der UE von besonderem Interesse war im Rahmen der Studie FISSION nicht vorgesehen. Der pU hat die Endpunkte post-hoc festgelegt und begründet die gesonderte Darstellung damit, dass diese UE typischerweise unter der Behandlung mit PEG + RBV bzw. PEG + RBV + PI auftreten. Die Betrachtung beschränke sich auf die bisher bekannten UE von besonderem Interesse, da für Sofosbuvir in allen bisher durchgeführten Studien keine darüber hinaus gehenden UE aufgefallen seien. Da im Dossier keine Aufstellung aller UE für die relevante Teilpopulation nach SOC und PT dargestellt ist, ist die Auswahl der UE von besonderem Interesse, insbesondere derer, zu denen Auswertungen für die relevante Teilpopulation dargestellt werden, nicht nachvollziehbar. Eine gerichtete Auswahl der vom pU präsentierten UE von besonderem Interesse bzw. deren vorgelegte Auswertungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Verfügbarkeit von Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation

Der pU berichtet in Modul 4 nur Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie FISSION. Die Gesamtpopulation umfasst Patienten mit Genotyp 2 und 3, von denen nur die Patienten mit Genotyp 2 zulassungskonform behandelt wurden und als Teilpopulation für die Fragestellung therapie-naive Patienten mit Genotyp 2 relevant sind. Da der Anteil von Patienten mit Genotyp 2 an der Gesamtpopulation der Studie darüber hinaus unter 30 % beträgt, werden Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht für die Beurteilung des Zusatznutzens von Sofosbuvir berücksichtigt.

Aus den Subgruppenanalysen zum SVR 24 lassen sich für diesen Endpunkt Ergebnisse für die relevante Teilpopulation ableiten. Zu anderen Endpunkten legt der pU keine Analysen für die Subgruppen Genotyp 2 oder 3 vor, aus denen Ergebnisse für die relevante Teilpopulation abgeleitet werden können. Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation konnten jedoch auf Basis von Informationen aus Modul 5 für die eingeschlossenen Endpunkte Gesamtmortalität, SUE und Therapieabbrüche wegen UE in der Dossierbewertung berücksichtigt werden.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Da keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation dargestellt sind, werden die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen nicht kommentiert.

2.11.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine (adjustierten) indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sofosbuvir herangezogen. Die nicht adjustierten indirekten Vergleiche (im Dossier „historische Vergleiche“ genannt) werden als weitere Untersuchungen im Dossier aufgeführt und in der vorliegenden Dossierbewertung in den Abschnitten 2.11.2.3 und 2.11.2.7 kommentiert.

2.11.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sofosbuvir herangezogen.

2.11.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sofosbuvir herangezogen. Der pU legt nicht adjustierte indirekte Vergleiche vor, in die einzelne Studienarme aus RCTs sowie aus anderen, teils unkontrollierten Studien eingingen.

Die inhaltlich unvollständige Recherchestrategie (siehe Abschnitte 2.11.2.1 und 2.11.2.3.2), auf deren Basis der pU den jeweiligen Studienpool seiner nicht adjustierten indirekten Vergleiche auswählt, führt dazu, dass die Methodik zu diesen Vergleichen nicht adäquat ist. Die vom pU im Dossier vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche werden aus diesem Grund nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, es erfolgt keine Kommentierung der Ergebnisse.

2.11.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.11.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Aussagekraft der Nachweise bei direkten Vergleichen

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [9].

Die Angaben zur Aussagekraft der Nachweise in diesem Abschnitt beziehen sich auf die RCT FISSION, welches der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung therapienaive Patienten mit Genotyp 2 heranzieht (Fragestellung 2).

Der pU ordnet die Studie FISSION der Evidenzklasse 1b zu. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet der pU als niedrig. Die Studie FISSION adressiere eine relevante Fragestellung, die untersuchten Patienten gehörten zur Patientengruppe, für die Sofosbuvir zugelassen sei und das geprüfte Therapieregime entspreche der jeweiligen Fachinformation und Zulassung. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. 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. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt (siehe Abschnitt 2.11.2.4.2).

Aus Sicht des pU liegt für die Studie FISSION eine hohe Ergebnissicherheit vor. Er beschreibt, dass in der für Patienten mit Genotyp 2 und 3 kombinierten SVR-Rate kein Unterschied vorliege, sich aber aus der Subgruppenanalyse für die relevante Teilpopulation (Patienten mit Genotyp 2) ein Beleg für eine Effektmodifikation ergebe. Daher stuft der pU die Aussagekraft der Studie FISSION insgesamt als Hinweis ein.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Studie FISSION erfüllt nicht die Anforderung, die an die generelle Ableitung eines Hinweises aus einer einzelnen Studie gestellt werden (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [9]). Da die Studie als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt wird, kann primär maximal ein Anhaltspunkt, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Bei Feststellung einer höheren Ergebnissicherheit auf Endpunktebene durch entsprechende Sensitivitätsanalysen könnte jedoch auch im vorliegenden Fall für den betreffenden Endpunkt ein Hinweis abgeleitet werden.

Aussagekraft der Nachweise bei indirekten Vergleichen (nicht adjustiert)

Der pU macht Angaben zur Evidenzstufe der vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche und beurteilt die Aussagekraft der Nachweise unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Der pU leitet auf Basis von aus seiner Sicht dramatischen Effekten (gemäß seiner eigenen Methodik) für mehrere Fragestellungen Anhaltspunkte oder Hinweise auf einen Zusatznutzen ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aus den vorgelegten Daten können sich maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten, wenn die Gesamtheit von Verzerrungsaspekten als vertretbar bewertet wurde und die notwendigen Bedingungen dafür, Ergebnisse auf Basis der sehr unsicheren Datenlage heranziehen zu können, erfüllt sind (z. B. das Vorliegen eines dramatischen Effekts, siehe Abschnitt 2.11.2.4.2 zur Einordnung eines Effekts als „dramatisch“). Hinweise für einen Zusatznutzen lassen sich auf Basis nicht adjustierter indirekter Vergleiche in der Regel nicht ableiten.

2.11.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU macht Aussagen zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sofosbuvir auf Basis einer Zusammenfassung der Ergebnisse und gliedert diese entsprechend der jeweils gegenübergestellten Vergleichstherapie.

Für den Vergleich zur Triple-Therapie mit BOC oder TVR + PEG + RBV postuliert er einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen (nicht adjustierter indirekter Vergleich). Für den Vergleich zur dualen Therapie mit PEG + RBV postuliert er ebenfalls einen erheblichen Zusatznutzen, wobei er die Wahrscheinlichkeit als „überwiegend Anhaltspunkt“ beschreibt (nicht adjustierter indirekter Vergleich). Für Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis von RCTs (therapienaive Patienten mit Genotyp 2) leitet er einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt. Wie oben beschrieben sind die vorgelegten Daten zu nicht adjustierten indirekten Vergleichen ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (Abschnitte 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8 und 2.9). Aufgrund der unsicheren Datenlage könnten unter bestimmten Bedingungen (u.a. „dramatischer Effekt“, siehe 2.11.2.4.2) maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 wird in der Nutzenbewertung (auf Basis der RCTs) ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet (Abschnitt 2.5). Diese Abweichung von der Einschätzung des pU basiert maßgeblich auf dem Unterschied hinsichtlich der Beurteilung der Quantifizierbarkeit von Effekten des Surrogatendpunkts SVR auf patientenrelevante Endpunkte.

2.11.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.11.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine (adjustierten) indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sofosbuvir eingesetzt.

2.11.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden nicht adjustierte indirekte Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir vom pU herangezogen. Der pU begründet dieses Vorgehen durch fehlende

Studien zum direkten Vergleich von Sofosbuvir mit anderen Therapien, sodass weder direktvergleichende Evidenz vorgelegt werden konnte, noch adjustierte indirekte Vergleiche (aufgrund fehlender Brückenkompaktoren) möglich waren. Die vorgelegten Daten nicht adjustierter indirekter Vergleiche sieht der pU als bestverfügbare Evidenz an, aus der Aussagen zum Zusatznutzen ableitbar sind, wenn dramatische Effekte vorliegen. Bei vorliegender Datenlage ist es verständlich, dass der pU Ergebnisse für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vorlegt.

Der pU begründet die Nichtdurchführung von direktvergleichenden Studien im klinischen Entwicklungsprogramm von Sofosbuvir mit den hohen Ansprechraten von über 90 % (Genotyp 1) bis fast 100 % (Genotyp 2) in der Phase II. Diese Ansprechrate stuft er als dramatisch im Vergleich zur Standardtherapie ein. Der pU argumentiert, dass sich unter diesen Voraussetzungen eine randomisierte Zuweisung von Patienten in Studienarme mit Sofosbuvir oder Standardtherapie ethisch nicht rechtfertigen lässt. Des Weiteren weist er darauf hin, dass eine Verblindung nur sehr schwierig durchführbar sei sowie unter diesen Bedingungen große Rekrutierungsschwierigkeiten bzw. hohe Abbruchraten zu erwarten wären. Darüber hinaus hätten Studien mit Standardtherapie (aufgrund ihrer längeren Behandlungsdauer) erheblich länger gedauert und damit den Zugang von Patienten zum innovativen Arzneistoff verzögert, weshalb auch Zulassungsbehörden (z. B. FDA, MHRA) einarmige Studiendesigns auf Basis historischer Vergleiche (zum SVR) befürwortet bzw. genehmigt hätten.

Randomisierte kontrollierte Studien im Anwendungsgebiet von Sofosbuvir sind grundsätzlich möglich (wie in zahlreichen Studien gezeigt wurde) und wurden auch mit Sofosbuvir für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 durchgeführt. Eine möglicherweise schwer umsetzbare Verblindung oder auftretende Rekrutierungsschwierigkeiten stellen dabei keinen Hinderungsgrund für die Durchführung solcher Studien dar. Die Verwendung nicht kontrollierter Studien seitens der Zulassungsbehörden erfolgte zur Fragestellung der Risiko-Nutzen-Abwägungen im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Für die Fragestellung des Zusatznutzens von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss die Eignung von Studien erneut bewertet werden. Dem pU wird dennoch dahingehend gefolgt, dass vorgelegte Daten aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen unter bestimmten Umständen (u. a. „dramatische Effekte“, zulassungskonforme Durchführung der Studien und hinreichende Ähnlichkeit zwischen Studien) für Aussagen zum Zusatznutzen herangezogen werden können.

2.11.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.11.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt SVR und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) des Dossiers, warum aus seiner Sicht der SVR patientenrelevant ist und quantifizierbare Ergebnisse als Surrogat für krankheitsbedingte Morbidität liefert.

Der pU sieht den SVR als patientenrelevanten Endpunkt im Hinblick auf die krankheitsbedingte Morbidität an, denn der SVR gelte als Surrogat für die durch die CHC bedingte Morbidität – insbesondere für die Folgekomplikationen in Form der Leberfibrose und des HCC. Die Patientenrelevanz würde sich durch die klare Korrelation zwischen der Morbidität, Mortalität und dem Vorliegen des HCV abbilden und würde überdies auch durch den G-BA bestätigt. Eine formale Validierung des SVRs als Surrogatendpunkt im Rahmen korrelationsbedingter Studien existiere 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 [60-77].

Da der pU keine neuen Daten zur formalen Validierung des SVRs vorgelegt hat, wird der Endpunkt hinsichtlich seines Ausmaßes weiterhin (wie auch in den Nutzenbewertungen von Boceprevir und Telaprevir) als nicht quantifizierbar eingestuft.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Sofosbuvir wird entsprechend der Fachinformation [78] in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC bei erwachsenen Patienten angewendet. Die so definierte Zielpopulation umfasst alle Patienten mit oder ohne Vorbehandlung unabhängig vom Genotyp, wie der pU selbst hervorhebt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf erwächst laut pU aus den bisher unzureichenden Therapiemöglichkeiten für Patienten mit CHC. Der pU identifiziert die therapeutische Lücke im Bereich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Therapietreue. Sofosbuvir könne diese Lücke abdecken. Der pU gibt weiterhin an, dass mit Sofosbuvir die erste interferonfreie Option für Patienten mit CHC verfügbar ist. Dadurch verkürzt sich laut pU die Therapiedauer; interferonassoziierte Nebenwirkungen treten nicht auf. Außerdem gibt es laut pU Patienten, die ungeeignet für eine Therapie mit Interferon sind. Einen weiteren Vorteil sieht der pU im Einnahmeregime von Sofosbuvir (einmal täglich oral) im Vergleich zur Injektion bei Peginterferon alfa.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einer Prävalenz der CHC in der deutschen Bevölkerung von 0,5 % aus. Diese Prävalenzrate bewegt sich im Rahmen der Schätzungen einer Studie, die in den Jahren 1993 bis 1996 durchgeführt wurde, des Bundes-Gesundheitssurveys des Jahres 1998 und der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, die in den Jahren 2008 bis 2011 stattfand [79-81]. Die geschätzte Prävalenz setzt sich aus unentdeckten und diagnostizierten Fällen zusammen.

Der pU setzt die GKV-Bevölkerung der über 18-Jährigen gemäß Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit mit 58 676 105 GKV-Versicherten an. Somit ergibt sich laut pU eine GKV-Zielpopulation von 293 381 erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C.

Angaben zur Inzidenz macht der pU auf Basis der in einem Jahr gemeldeten Fälle, da eine HCV-Infektion gemäß Infektionsschutzgesetz meldepflichtig ist, soweit nicht bekannt ist, dass eine chronische Infektion vorliegt [82]. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts wurden im Jahr 2012 5004 HCV-Erstdiagnosen in Deutschland gemeldet [83].

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU gibt an, dass es sowohl Gründe für eine Abnahme als auch für eine Zunahme der Prävalenz gibt. Daher ist es schwierig, eine Schätzung bezogen auf Genotypen für die Zukunft vorherzusagen. Dennoch erwartet der pU eine tendenziell niedrigere Prävalenz und Inzidenz, da die Anzahl der Erstdiagnosen in den letzten Jahren gesunken ist.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU teilt die Patientengruppen ein nach den Kriterien Koinfektion, Eignung für eine Therapie mit Interferon, Genotyp und Therapienaivität. Um die Verteilung der Genotypen 1 bis 6 zu ermitteln, identifiziert der pU 6 Publikationen (siehe Tabelle 3-3 auf Seite 39 in Modul 3 des Dossiers) [79,84-88], in denen Angaben zur Verteilung der Genotypen gemacht werden. Zu Patienten, die für eine Therapie mit Interferon (IFN) ungeeignet sind, hatte der G-BA zum Zeitpunkt des Auftrags keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die im Dossier vorgelegten Daten werden gemäß Ergänzung zum ursprünglichen Auftrag (siehe Abschnitt 1.1) separat in Anhang A dieses Berichts dargestellt. Daher wird auf eine Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Therapie mit IFN ungeeignet sind, sowie auf eine Darstellung der Kosten für diese Patientengruppe verzichtet.

Die für Interferon geeigneten therapienaiven Patienten mit CHC mit dem Genotyp 1 werden anschließend gruppiert nach Vorliegen einer Leberzirrhose.

Diese Unterteilung des pU basiert auf verschiedenen Annahmen. Daher sind die Angaben zur Anzahl der Patientengruppen mit Vorbehalt zu sehen:

- Für den Anteil der Patienten mit HIV- bzw. HBV-Koinfektion und den Anteil der Patienten mit Leberzirrhose stützt der pU seine Daten auf Angaben aus der Publikation Hüppe et al. (2008) [84].
- Der pU gibt an, dass ein Teil der Patienten für IFN ungeeignet ist. Kriterien dafür sind entweder Komorbidität oder IFN-Unverträglichkeit. Basierend auf dem Mittelwert für die Studien von Maasoumy et al. [89] und Delwaide et al. [90] geht der pU davon aus, dass 26 % der Patienten mit CHC aufgrund von Komorbidität für Interferon ungeeignet sind. Zudem schätzt er, dass bei 1,6 % der Patienten entweder eine dekomensierte Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom vorliegt. Der pU schätzt die IFN-Unverträglichkeit auf Basis der Abbruchrate klinischer Studien auf 6 % [91,92]. Laut pU beträgt der Anteil der für Interferon ungeeigneten Patienten unabhängig vom Genotyp insgesamt 33,6 %.
- Den Anteil der therapieerfahrenen Patienten in der GKV-Zielpopulation inklusive der nicht diagnostizierten Patienten bestimmt der pU anhand der Literatur. Jedoch variiert das Ergebnis verschiedener Studien stark. So beträgt dieser Anteil 17,1 % [86], 45,3 % [93]

bzw. 60 % [89]. Dem pU ist bewusst, dass dieser Anteil mit Unsicherheit behaftet ist. Er nimmt unabhängig vom Genotyp einen Anteil von 30 % an.

Für die Einteilung der Patienten nach Koinfektion, Genotyp und Zirrhose legt der pU die Publikation Hüppe et al. (2008) [84] zugrunde. Der pU gibt an, dass die Datenbank in der Publikation Hüppe et al. 2008 [84] als repräsentativ gelten könne, da eine große Stichprobe der Patienten mit CHC (10 326) in Deutschland analysiert wird. Außerdem werden Patientendaten von 352 hepatologischen Schwerpunktpraxen und Klinikambulanzen mit repräsentativer Verteilung erhoben. Darüber hinaus umfasst der Untersuchungszeitraum die Jahre 2003 bis 2006; daher ist Hüppe et al. (2008) [84] eine der aktuellsten Studien. Das Institut teilt die Einschätzung des pU und hält das Vorgehen des pU für angemessen. Um die Unsicherheit abzubilden, gibt der pU eine Spanne pro Genotyp an: Genotyp 1 (62 bis 82 %), Genotyp 2 (3 bis 7 %), Genotyp 3 (7 bis 28 %), Genotyp 4 (3 bis 5 %), Genotyp 5 und 6 (zusammen unter 5 %). Dagegen gibt der pU mangels Daten zur Anzahl von Patienten mit Koinfektion und mit Zirrhose keine Spanne an. Im Gegensatz zu den aus Hüppe et al. (2008) [84] entnommenen eher verlässlichen Angaben ist die Spanne der Angaben von 17,1 % bis 60 % für die therapieerfahrenen Patienten mit großer Unsicherheit behaftet, wobei der Anteil der therapieerfahrenen Patienten in seiner Größenordnung plausibel ist.

Zur Schätzung des Anteils der für Interferon nicht geeigneten Patienten zieht der pU keine für Deutschland repräsentativen Quellen heran, da Delwaide et al. (2005) [90] sich nur auf Belgien bezieht und Maasoumy et al. (2013) [89] nur Patienten eines hochspezialisierten Zentrums umfasst. Abgesehen von der allgemeinen einleitenden Bemerkung zu dieser Patientengruppe ist die Anzahl von Patienten, die für Interferon nicht geeignet sind, auf Basis der genannten Quellen für Deutschland nicht zweifelsfrei quantifizierbar.

Der pU gibt in Tabelle 3-6 auf Seite 46 in Modul 3 des Dossiers die Daten für 17 Patientengruppen an. Für 11 davon beansprucht der pU einen erheblichen Zusatznutzen, für den Rest keinen Zusatznutzen.

Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte eine einzige Patientengruppe, für die ein Zusatznutzen identifiziert wird (siehe Abschnitt 2.10). Dies sind therapienaive Patienten mit dem Genotyp 2, deren Anzahl 14 170 (6161 bis 14 376) beträgt, wenn man die vom pU angegebene Spanne von 3 % bis 7 % berücksichtigt.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für die Patientengruppe therapienaiver Patienten mit CHC mit Genotyp 1 und Zirrhose stellt der pU die Kosten sowohl für eine 2er-Therapie (Peginterferon plus Ribavirin, Abkürzung: PEG + RBV) als auch für eine 3er-Therapie (Boceprevir/Telaprevir + PEG + RBV,

Abkürzung: BOC/TVR + PEG + RBV) dar. Allerdings wird ausschließlich die erstgenannte Therapieform vom Institut bewertet, da sie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Dagegen stellt der pU für IFN-geeignete Patienten mit CHC mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion ausschließlich die Kosten für eine 3er-Therapie (BOC/TVR + PEG + RBV) dar, während die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl PEG + RBV als auch BOC/TVR + PEG + RBV umfasst. Darüber hinaus berücksichtigt der pU die Kosten für TVR + PEG + RBV über 24 Wochen für IFN-geeignete therapieerfahrene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion nicht.

Weiterhin gibt der pU Kosten für Sofosbuvir plus Ribavirin (SOF + RBV) über 24 Wochen für IFN-geeignete therapieerfahrene Patienten mit CHC mit Genotyp 2 mit HIV-Koinfektion an. Die Fachinformation sieht jedoch zunächst eine Behandlung mit SOF + RBV über 12 Wochen vor, die u. U. auf 24 Wochen ausgedehnt werden kann. Außerdem stellt der pU für IFN-geeignete Patienten mit CHC mit Genotyp 3 die Kosten teilweise für eine 2er-Therapie (SOF + RBV) und teilweise für eine 3er-Therapie (SOF + PEG + RBV) dar. Gemäß Fachinformation können jedoch beide Therapien substitutiv gegeben werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU unterteilt die Darstellung der fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Behandlungsdauer nach Patientengruppen. Die Angaben zur Behandlungsdauer werden ausführlich und transparent beschrieben.

Der pU legt seine Annahmen offen:

- Der pU gibt an, dass in den Jahren 2010 bis 2012 Peginterferon-alfa-2a den größten Anteil an den verschriebenen DDDs aufweist [94]. Daher verzichtet er auf die Kostendarstellung von Peginterferon-alfa-2b und stützt sich auf Pegasys (Wirkstoff: Peginterferon-alfa-2a). Dementsprechend wird ausschließlich Copegus (Wirkstoff: Ribavirin) dargestellt, da es in Kombination mit Pegasys verordnet wird.
- Ribavirin kann in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht werden (1000 mg/Tag bei < 75 kg; 1200 mg/Tag bei ≥ 75 kg); der pU nimmt ein Durchschnittsgewicht von 70 kg an, sodass ein Verbrauch von 1000 mg/Tag entsteht.
- Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten auf Basis der Tablettenzahl statt der Packungszahl.
- Bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, die auf eine Lebertransplantation warten, geht der pU von einer Behandlungsdauer von 21 Wochen aus, da in der Studie P7977-2025 die mediane Anwendungsdauer bei 21 Wochen lag. Für weitere Patienten stützt sich der pU auf die Behandlungsdauer in der Fachinformation; damit sind Behandlungsdauern bis zu 72 Wochen vorgesehen.

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.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel Sofosbuvir, Peginterferon-alpha-2a und Ribavirin sind plausibel (Stand: Lauer-Taxe am 01.01.2014).

Bei BOC/TVR vernachlässigt der pU den Herstellerrabatt, was zu einer Überschätzung der Kosten einer BOC/TVR-haltigen Therapie führt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

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 regelhafte HCV-RNA-Bestimmungen vorsieht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ähnlich wie bei der Einführung von Boceprevir und Telaprevir eine Zunahme der behandelten Patienten zu erwarten ist. Insbesondere dadurch, dass mit Sofosbuvir erstmalig eine interferonfreie Therapie angeboten wird, können nun Patienten

behandelt werden, bei denen Interferon kontraindiziert ist. Wenn die derzeit prävalenten behandelbaren Patienten einer Therapie zugeführt worden sind, müssen in Zukunft nur neu erkrankte Patienten therapiert werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von 293 381 Patienten mit CHC aus, welche sich aus unentdeckten und diagnostizierten Fällen zusammensetzt. Diese Angaben sind nachvollziehbar und plausibel. Die Unterteilung in verschiedene Patientengruppen basiert auf Anteilswerten, die mit Unsicherheit behaftet sind.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in ihrer Größenordnung plausibel, abgesehen von einer systematischen Unterschätzung durch die nicht berücksichtigten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie einer Überschätzung der BOC/TVR-haltigen Therapie aufgrund des nicht berücksichtigten Herstellerrabatts.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.11, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.1 und 2.1.2 des Dossiers werden administrative Angaben zum Arzneimittel gemacht und der Wirkmechanismus von Sofosbuvir beschrieben sowie mit den Wirkmechanismen von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln verglichen. Die Angaben sind an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU den internationalen Zulassungsstatus dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

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.

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].

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. Dazu gehören die folgenden Studien:

- P7977-2025-LPK,
- GS-US-334-0126,

- GS-US-334-0154,
- AD-334-2020,
- AD-334-2021,
- AD-334-2022,
- AD-334-2023,
- AD-334-2024
- AD-334-2025.

In Abschnitt 3.4.4 des Dossiers zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, benennt der pU keine weiteren über die unter Abschnitt 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 benannten Anforderungen. Diese Angaben sind bis auf o. g. Einschränkungen nachvollziehbar.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sofosbuvir wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir sind je nach Teilfragestellung unterschiedlich.

Tabelle 21 fasst die Ergebnisse der Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die entsprechenden Teilfragestellungen zusammen.

Tabelle 21: Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 2	PEG + RBV	Therapienaive Patienten: Hinweis auf einen Zusatznutzen für Sofosbuvir (Ausmaß nicht quantifizierbar)
			Therapieerfahrene Patienten: Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
5	Genotyp 5 oder 6	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	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.

BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Indikation CHC) ^a		Kommentar des Instituts
SOF + PEG + RBV bzw. SOF + RBV	Genotyp 1	181 016	Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von 293 381 Patienten mit CHC aus, welche sich aus unentdeckten und diagnostizierten Fällen zusammensetzt. Diese Angaben sind nachvollziehbar und plausibel. Die Unterteilung in verschiedene Patientengruppen basiert auf Anteilswerten, die mit Unsicherheit behaftet sind.
	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	8363 ^c	
	Genotyp 2	20 243	
	Genotyp 3	82 147	Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte eine einzige Patientengruppe, für die ein Zusatznutzen identifiziert wird. Dies sind therapienaive Patienten mit dem Genotyp 2, deren Anzahl 14 170 (6161 bis 14 376) ^b beträgt, wenn man die vom pU angegebene Spanne von 3 % bis 7 % berücksichtigt.
	Genotyp 4	9388	
	Genotyp 5 oder 6	587	
	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	13 789 ^d	

a: Angabe des pU
b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben aus Modul 3
c: Dies ist eine Subgruppe vom Genotyp 1.
d: Dies ist eine Subgruppe vom Genotyp 1–6.

CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEG: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation (Indikation CHC)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts
SOF + PEG + RBV ^b	Genotyp 1	62 455,08	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind ausschließlich die Arzneimittelkosten pro Jahr ohne die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen. Dieses Vorgehen stellt eine systematische Unterschätzung dar. Dennoch sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in ihrer Größenordnung plausibel, da die Arzneimittelkosten einen absoluten hohen Anteil von Jahrestherapiekosten ausmachen. Außerdem gibt es eine systematische Überschätzung der BOC/TVR-haltigen Therapie, da der pU den Herstellerrabatt vernachlässigt. Darüber hinaus gibt es folgende Mängel: 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. 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. 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. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Annahmen des pU nicht unstrittig sind (siehe Abschnitt 3.2.1). Eine Änderung der Annahmen kann zu deutlicher Veränderung der Jahrestherapiekosten führen.
SOF + RBV		118 512,72	
PEG + RBV		21 562,08–32 343,12	
BOC/TVR + PEG + RBV		36 447,32– 65 322,72	
SOF + PEG + RBV ^b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	62 455,08	
SOF + RBV		118 512,72	
PEG + RBV		21 562,08	
SOF + RBV	Genotyp 2	59 256,36–118 512,72	
PEG + RBV		9904,32–21 562,08	
SOF + PEG + RBV ^b	Genotyp 3	62 455,08	
SOF + RBV		118 512,72	
PEG + RBV		9904,32–21 562,08	
SOF + PEG + RBV ^b	Genotyp 4	62 455,08	
SOF + RBV		118 512,72	
PEG + RBV		21 562,08	
SOF + PEG + RBV ^b	Genotyp 5 oder 6	62 455,08	
SOF + RBV		118 512,72	
PEG + RBV		21 562,08	
SOF + PEG + RBV ^b	Patienten mit HIV- Koinfektion (Genotyp 1–6)	62 455,08	
SOF + RBV		59 256,36–118 512,72	
PEG + RBV		19 808,64–21 562,08	

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient
(Fortsetzung)

a: Angabe des pU

b: Der pU stellt Kosten für SOF+PEG+RBV ausschließlich über 12 Wochen dar, obwohl laut Fachinformation eine Verlängerung bis zu 24 Wochen möglich ist.

BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Behandlung mit Sofosbuvir soll nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

Zur Dosierung ist folgendes zu beachten:

Die empfohlene Dosis von Sofosbuvir beträgt eine 400 mg Tablette pro Tag, die mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Das/die empfohlene(n) gleichzeitig angewendete(n) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 1-20 aufgeführt.

Tabelle 1-20: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^{a, b}
	Sovaldi + Ribavirin Nur zur Anwendung bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben (siehe Abschnitt 4.4)	24 Wochen
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin	12 Wochen ^b
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^b
	Sovaldi + Ribavirin	24 Wochen
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi + Ribavirin	Bis zur Lebertransplantation ^c
* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV). a. Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit Ribavirin und Peginterferon alfa vor (siehe Abschnitt 4.4). b. Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen 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. c. Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.		

Darüber hinaus sind folgende Warnhinweise für die qualitätsgesicherte Anwendung von Sovaldi (Sofosbuvir) zu beachten:

Allgemeines: Sovaldi wird nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen und muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit Hepatitis C verschrieben werden. Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen. Vor dem Beginn der Therapie mit Sovaldi müssen die Fachinformation für die gemeinsam verschriebenen Arzneimittel beachtet werden.

*Anwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren: Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren im Darm sind (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer signifikant verringerten Plasma-konzentration von Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Sovaldi angewendet werden.“*

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 12.12.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
3. Gilead. Sovaldi 400mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 14.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Roche. Copegus: Fachinformation [online]. 07.2012 [Zugriff: 03.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. MSD. REBETOL 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 04.2012 [Zugriff: 03.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Roche. Pegasys 90/135/180 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 29.11.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. MSD. PegIntron Clearclick Fertigpen: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 29.11.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-17 [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 06.03.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 107). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-25 [online]. 12.01.2012 [Zugriff: 06.03.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 115). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
12. Asan Medical Center. Efficacy and effectiveness of peginterferon and ribavirin in Korean patients with chronic hepatitis C: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 12.05.2012 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01596517>.

13. Hoffmann-La Roche. Latino study: a study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) and COPEGUS (ribavirin) in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C-genotype 1; full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 07.04.2014 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00107653>.
14. Hoffmann-La Roche. A study of ribavirin in combination with PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in patients with chronic hepatitis C: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 07.04.2014 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00922779>.
15. Virchow Biotech. Efficacy and safety of PEG-Inferon (peginterferon alpha-2b) for the treatment of chronic hepatitis C: an open-label study in India [online]. In: Clinical Trial Registry India. 21.02.2013 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2549>.
16. Vertex Pharmaceuticals. A rollover study for subjects participating in the control arm of study VX06-950-106, VX05-950-104 and VX05-950-104EU whose plasma HCV RNA levels did not respond to therapy: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 22.06.2011 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00535847>.
17. Merck Sharp & Dohme. Boceprevir treatment in participants with chronic hepatitis C genotype 1 deemed nonresponders to peginterferon/ribavirin (P05514) (PROVIDE): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 18.09.2013 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910624>.
18. Flori N, Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Bismuth M, Christophorou D et al. Pegylated interferon- α 2a and ribavirin versus pegylated interferon- α 2b and ribavirin in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Drugs* 2013; 73(3): 263-277.
19. Yoshida E, Sulkowski M, Gane E, Herring R, Jiang D, Chuang SM et al. The concordance between SVR4, SVR12, and SVR24 in patients with chronic HCV infection who received treatment with sofosbuvir (SOF) in phase 3 clinical trials [Poster]. The Liver Meeting 2013: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 01.-05.11.2013; Washington, USA.
20. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(11): 923-930.
21. Gilead. A phase 3, multicenter, open-label study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infection; study no GS-US-334-0110 (NEUTRINO); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
22. Gilead. The ATOMIC study: a multicenter, open-label, randomized, duration finding study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following oral administration of PSI-7977 in combination with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic HCV infection genotype 1, 4, 5, or 6; study no. P7977-0724; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

23. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2405-2416.
24. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 459-468.
25. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 1014-1024.
26. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1195-1206.
27. 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); Boceprevir. *Bundesanzeiger* 2012; 64(52): 1269-1274.
28. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 705-716.
29. Wedemeyer H, Jensen D, Herring R Jr, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S et al. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology* 2013; 58(2): 524-537.
30. Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C et al. JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology* 2013; 58(2): 514-523.
31. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 40(4): 675-681.
32. Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 + ribavirin for 12 or 16 weeks in treatment experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: study no GS-US-334-0108 (FUSION); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
33. Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 + ribavirin for 12 weeks in treatment naïve and treatment experienced subjects with chronic genotype 2 or 3 HCV infection; study no GS-US-334-0133; interim synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

34. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126(4): 1015-1023.
35. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di TR, Saracino A et al. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res* 2008; 28(10): 623-629.
36. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357(2): 124-134.
37. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138(1): 116-122.
38. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology* 2008; 47(6): 1816-1823.
39. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141(3): 881-889.e1.
40. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Farkkila M, Buhl MR, Morch K et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008; 47(6): 1837-1845.
41. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 55(3): 554-563.
42. Mangia A, Bandiera F, Montalto G, Mottola L, Piazzolla V, Minerva N et al. Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. *J Hepatol* 2010; 53(6): 1000-1005.
43. Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Flisiak R et al. Albinterferon alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1267-1276.
44. Gilead. A multi-center, open-labeled exploratory study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following oral administration of PSI-7977 400 mg and ribavirin for 12 weeks with and without pegylated interferon in treatment-naïve patients with chronic HCV infection genotype 2 or genotype 3: study no P7977-0523 (ELECTRON); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

45. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, Hyland R, An D, Symonds WT 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 [Präsentationsfolien]. AASDL Liver Meeting; 01.-05.11.2013; Washington, USA.
46. Assem M, Yousri M. Impact of pentoxifylline and vitamin e on ribavirin-induced haemolytic anaemia in chronic hepatitis C patients: an Egyptian survey. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 530949.
47. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, Lebray P, De Backer K, De Meyer S et al. Telaprevir activity in treatment-naïve patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *J Infect Dis* 2013; 208(6): 1000-1007.
48. Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, El Gohary I, Obadan I et al. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver Int* 2011; 31(3): 401-411.
49. Rossignol JF, Elfert A, El Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology* 2009; 136(3): 856-862.
50. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, Von Wagner M, Goulis I, Lurie Y et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43(2): 250-257.
51. Gilead. A phase 3, open-label study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 plus ribavirin in chronic genotype 1, 2 and 3 hepatitis C Virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infected subjects: study GS-US-334-0123; second interim synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
52. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(23): 2839-2848.
53. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18(13): F27-F36.
54. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A et al. Randomized trial comparing pegylated interferon α -2b versus pegylated interferon α -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009; 49(1): 22-31.

55. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol* 2012; 58(4): 663-668.
56. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(7): 597-605.
57. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(2): 86-96.
58. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
59. Division of AIDS. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events: version 1.0 [online]. 08.2009 [Zugriff: 26.11.2013]. URL: [http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult Pediatric Adverse Events.pdf](http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf).
60. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011; 52(7): 889-900.
61. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005; 142(2): 105-114.
62. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123(2): 483-491.
63. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999; 131(3): 174-181.
64. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 1999; 30(4): 653-659.
65. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998; 129(2): 94-99.

66. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Intervirology* 2006; 50(1): 16-23.
67. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147(10): 677-684.
68. Braks RE, Ganne-Carrie N, Fontaine H, Paries J, Grando-Lemaire V, Beaugrand M et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. *World J Gastroenterol* 2007; 13(42): 5648-5653.
69. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45(3): 579-587.
70. Manos MM, Zhao WK, Shvachko VA, Volkova N, Quesenberry CP. Long term outcomes in patients treated with Peg-interferon/Ribavirin therapy for Hepatitis C: the substantial effect of sustained viral response (SVR) on liver disease, mortality, and diabetes [Abstract]. 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease; 20.-24.03.2009; Washington, USA.
71. Singal AK, Anand BS. Tailoring treatment duration to 12 to 16 weeks in hepatitis C genotype 2 or 3 with rapid virologic response: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(8): 583-587.
72. 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.e1.
73. Siebert U, Sroczynski G. 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* 2003; 1: Doc07.
74. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5): 1147-1158.
75. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Touloumi G, Karafoulidou A, Ketikoglou J, Kitis GE et al. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(10): 1121-1130.
76. Teoh NC, Farrell GC. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J* 2004; 34(6): 324-337.

77. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F 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): 2584-2593.
78. Gilead. Sovaldi 400 mg Filmtabletten: product information [Deutsch] [unveröffentlicht].
79. Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(11): 1215-1220.
80. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen* 1999; 61(Sonderheft 2): 110-114.
81. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 707-715.
82. Bundesministerium der Justiz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 17.04.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>.
83. Robert Koch I. Epidemiologisches Bulletin. Zum Welt-AIDS-Tag 2009. 30. November 2009. Nr 48. 2009. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/48_09.pdf?__blob=publicationFile.
84. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol* 2008; 46(1): 34-44.
85. Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol* 1997; 26(3): 484-491.
86. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Müller C, Hintereder G et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One* 2012; 7(7): e41206.
87. Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller M, Laufs R et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol* 2002; 40(5): 1866-1868.
88. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol* 1999; 60(2): 122-125.

89. Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013; 8: e55285.
90. Delwaide J, El Saouda R, Gerard C, Belaiche J. Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(11): 1185-1189.
91. 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-xii, 1-210.
92. 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): 2221-2226.
93. 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 J Gastroenterol* 2012; 18(12): 1339-1347.
94. Häussler B, Hoeer A, Hempel E (Ed). *Arzneimittel-Atlas 2013: der Arzneimittelverbrauch in der GKV*. Berlin: Springer.
95. European Medicines Agency. Sovaldi: European public assessment report [online]. 21.11.2013 [Zugriff: 10.04.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf.
96. 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.
97. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
98. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V. Elvitegravir/Combicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild). Modul 4B. Stand 14.06.2013. 2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-338/2013-06-14_Modul4B_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf.
99. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(8): 804-811.
100. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. A randomized controlled study to assess safety, tolerability, and efficacy of GS-7977 in combination with full or low dose RBV in HCV genotype 1, monoinfected treatment naive participants: study 11-I-0258; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

101. Gilead. An open-label study to explore the clinical efficacy of GS-7977 with ribavirin administered pre-transplant in preventing hepatitis C virus (HCV) recurrence post-transplant: study no P7977-2025; interim synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Anhang A – Ergänzende Darstellung von vorgelegten Daten zu Patienten, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind

Gemäß ergänzendem Auftrag des G-BA werden nachfolgend die Studien bewertet, die der pU für Patienten vorgelegt hat, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind. Es erfolgt eine Beschreibung der untersuchten Patientenpopulation sowie der Studienqualität und daraus ableitend der Aussagesicherheit der Ergebnisse sowie die Ergebnisdarstellung.

Kriterien zur Einschätzung der fehlenden Eignung für eine Interferontherapie

Der pU geht bei folgenden Patientengruppen davon aus, dass diese nicht (mehr) für eine Interferontherapie geeignet sind:

- 1) Patienten mit einer Interferon-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit
- 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
- 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)

Bei den unter 1) genannten Patienten kann von einer fehlenden Eignung für eine Interferontherapie ausgegangen werden, wobei die konkrete Operationalisierung einer Interferon-Unverträglichkeit in der jeweiligen Studie zu prüfen ist.

Für die Definition unter 2) ist zu beachten, dass Patienten mit unzureichendem Ansprechen bzw. Relaps von einer weiteren Interferonbehandlung durchaus profitieren können. Dies zeigt z. B. die Studie REALIZE mit dem Proteaseinhibitor Telaprevir, die im Kontrollarm die Behandlung mit PEG + RBV über 48 Wochen bei Relaps-Patienten und Nonrespondern untersuchte. Es wurden hier SVR 24-Raten von 9 % bei vorherigen Nonrespondern und bis zu 26 % bei Relaps-Patienten ohne Zirrhose beobachtet [11]. Außerdem wird innerhalb einer Therapie mit Proteaseinhibitoren Interferon bei diesen Patienten gemäß Fachinformation angewendet. Man kann also nicht per se von einer fehlenden Eignung von Interferon ausgehen.

Bei den unter 3) genannten Patienten soll laut Leitlinie die Interferongabe nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden [96]. 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.

Vergleichstherapie

Für diese Patientenpopulation mit fehlender Eignung für eine Interferontherapie hat der G-BA keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU benennt in seinem Dossier best supportive care (BSC) als Vergleichstherapie.

Der pU definiert dabei BSC als Therapie, die:

- eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet
- alle Maßnahmen beinhaltet, die die Krankheitsprogression hinauszögern, Komplikationen vermeidet und Symptome lindert (z. B. Vermeidung leberschädigenden Verhaltens [z. B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch, etc.]).
- entsprechend den aktuellen Standards Komplikationen behandelt, wobei auch operative Behandlungsverfahren zur Anwendung kommen können. Das Spektrum reiche von Shunt-Operationen bei portalem Hochdruck, operativer Behandlung von Ösophagus-Varizen, bis hin zu einer Lebertransplantation bei Leberversagen oder hepatozellulärem Karzinom.

Diese Definition ist nachvollziehbar. Der pU folgt in seiner Bewertung seiner eigenen Beschreibung von BSC jedoch nicht, da er lediglich das Fehlen einer antiviralen Therapie voraussetzt, die definierten Therapiemaßnahmen jedoch nicht weiter beachtet.

Studienpool

Der pU legt eine direktvergleichende Studie (RCT) und 8 Studien als weitere Untersuchungen vor, um Aussagen zum Zusatznutzen für die Patientenpopulation mit fehlender Eignung für eine Interferontherapie abzuleiten.

Die Studienergebnisse werden im Folgenden getrennt nach direkt vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen betrachtet.

Direkter Vergleich

Darstellung der untersuchten Patientenpopulation und der Studienqualität

Im Dossier wird zur Fragestellung zu Patienten, für die Interferon ungeeignet ist, eine RCT (POSITRON-Studie) angeführt, die die Kombination SOF + RBV gegen Placebo vergleicht. Tabelle 24 beschreibt die Angaben zu den Studiencharakteristika, Tabelle 25 und Tabelle 26 zeigen die Charakterisierung der Interventionen und Studienpopulation der POSITRON-Studie.

Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. Placebo (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl Patienten) Studiendauer
POSITRON	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive oder -erfahrene erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 2 oder 3 mit oder ohne Zirrhose, die laut Studiendefinition eine Interferon-Unverträglichkeit haben („intolerant“), die für eine Interferontherapie ungeeignet sind („ineligible“) oder die nicht für eine Interferontherapie bereit sind („unwilling“) <u>1. Interferon-unverträglich („intolerant“)</u> Patienten, die eine (≤ 12 Wochen) Behandlung mit Interferon abbrechen, aufgrund der Entstehung bzw. signifikanten Verschlechterung mindestens einer der folgenden Bedingungen: ▪ Lokales oder systemisches UE wegen Interferon (z. B. Hypersensitivität, Reaktionen an der Injektionsstelle) ▪ Psychiatrische Erkrankungen, die zur Hospitalisierung führten oder eine Periode der Behinderung oder Psychose, Schizophrenie, bipolare Störung, Depression, schizoaffektive Störung, Suizidgedanken oder Suizidversuch nach sich zogen ▪ Signifikante kognitive Beeinträchtigung ▪ Neuropathie ▪ Behindernde grippeähnliche Symptome (Arthralgie, Ermüdung, Fieber, Myalgie) ▪ Gastrointestinale Toxizität mit Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö ▪ Thrombozytopenie ▪ Neutropenie ▪ Entwicklung von Kolitis, nichtalkoholische Pankreatitis oder ophthalmologische Erkrankung ▪ Autoimmunerkrankungen, u. a. Myositis, Hepatitis, entzündliche Darmerkrankung, interstitielle Lungenkrankheit, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes usw. ▪ Unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit Interferon, welches nicht aufgeführt wurde, nach Rücksprache mit dem Gilead medical monitor	Gruppe 1: SOF + RBV (N = 207) Gruppe 2: Placebo (N = 71) Davon zulassungskonform behandelte Teilpopulation: Gruppe 1: Genotyp 2 (n = 109) Gruppe 2: Genotyp 2 (n = 34) Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. Placebo (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl Patienten) Studiendauer
		<u>2. Interferon-ungeeignet („ineligible“)</u> Patienten, bei denen mindestens eine der folgenden Komorbiditäten auftrat, für die ein Risiko der Verschlechterung unter Interferon Behandlung bestand: ▪ Autoimmunerkrankung, u. a.: Dermatomyositis, idiopathische thrombozytopenische Purpura, entzündliche Darmerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung, interstitielle Nephritis, Polymyositis, Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Sarkoidose, systemischer Lupus erythematodes ▪ Psychiatrische Erkrankungen, die zur Hospitalisierung führten, oder eine Periode der Behinderung oder Vorgeschichte von Psychose, Schizophrenie, bipolare Störung, Depression, schizoaffektive Störung, Suizidgedanken oder Suizidversuch ▪ Konvulsionen und Anfallsleiden ▪ Hyper-/Hypothyreose ▪ Retinaerkrankungen ▪ Schlecht kontrollierter Diabetes Mellitus ▪ Andere relative Interferon Kontraindikationen (inklusive Alter), die nicht oben spezifisch gelistet wurden, aber die nach Diskussion mit medizinischen Monitor zulässig sind. <u>3. Patienten, die eine Interferontherapie aus nicht-medizinischen Gründen ablehnen („unwilling“)</u> Patienten mit dokumentierter Entscheidung der Ablehnung einer Behandlung mit einer Interferon-basierten Therapie	
CHC: chronische Hepatitis C; IFN: Interferon; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. Placebo (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind)

Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
Studie		
POSITRON		
SOF + RBV für 12 Wochen: SOF 400 mg/Tag oral, RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)	Placebo für SOF + Placebo für RBV für 12 Wochen	Im Rahmen einer unterstützenden Therapie vorgesehene Begleitmedikation: keine Angaben Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ Systemische Immunsuppressiva inclusive Kortikosteroide, Azathioprin und monoklonale Antikörper ▪ Erythropoese-stimulierende Agenten und Granulozyten-Kolonie- stimulierender Faktor ▪ Durch die RBV-Fachinformation nicht erlaubte Medikationen ▪ Medikationen die durch Wechselwirkungen die Exposition mit der Studienmedikation beeinflussen, wie: Antiarrhythmika, Antiinfektiva, Antikonvulsiva, Antimykotika, Herzbehandlung, Naturergänzungsmittel, Immunsuppressiva, Modafinil
RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir		

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: SOF + RBV vs. Placebo (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] Median (Range)	Geschlecht [w / m] %	Zirrhose [mit / ohne] %	Fibrose Status	Genotyp [2 / 3] %	Viruslast [$< 6 \log_{10}$ IU/ml / $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Interferon Klassifikation intolerant / ungeeignet / lehnen Behandlung ab ^a %
POSITRON									
<i>Gesamtpopulation</i>									
SOF + RBV	207	53 (21–75)	43,5 ^b / 56,5 ^b	15,0 / 85,0	k. A.	52,7 / 47,3	32,4 / 67,6	90,8 / 4,3 / 4,8 ^b	8,2 / 42,5 / 49,3
Placebo	71	54 (28–67)	52,1 ^b / 47,9 ^b	18,3 / 81,7	k. A.	47,9 / 52,1	23,9 / 76,1	93,0 / 5,6 / 1,4 ^b	11,3 / 46,5 / 42,3
<i>Zulassungskonform behandelte Teilpopulation mit Genotyp 2</i>									
SOF + RBV	109	56 (21–75)	41,3 / 58,7	15,6 / 84,4	k. A.	100 / 0	30,3 / 69,7	89,0 / 8,3 / 2,8 ^b	8,3 / 37,6 / 54,1
Placebo	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: im Studienbericht bezeichnete Patientenpopulationen: „intolerant“ / „ineligible“ / „unwilling“									
b: eigene Berechnung									
CHC: chronische Hepatitis C; Virus; IU: internationale Einheiten (international units); k. A.: keine Angaben; m: männlich; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich									

Bei der Bewertung der POSITRON-Studie sind folgende Punkte besonders zu beachten:

- Es wurden Patienten eingeschlossen, die für eine Behandlung mit Interferon grundsätzlich geeignet waren.
- Die Patienten wurden teilweise nicht zulassungskonform behandelt.
- Es ist unklar, ob die Placebo-Kontrolle eine BSC adäquat abbildet.
- Es liegen nicht für alle relevanten Endpunkte getrennte Ergebnisse zu therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten vor (trotz Beleg für eine Interaktion).

Nachfolgend werden diese Punkte näher erläutert.

Einschluss von Patienten ohne Nachweis einer Nichteignung für Interferon

In die POSITRON-Studie wurden erwachsene Patienten mit CHC vom Genotyp 2 oder 3 eingeschlossen. Dabei wurden 3 Patientengruppen unterschieden: Patienten, die eine Interferon-Unverträglichkeit hatten („intolerant“), die für eine Interferontherapie ungeeignet waren („ineligible“) oder die nicht für eine Interferontherapie bereit waren („unwilling“). Die letzte Gruppe von Patienten konnte demnach eine Interferontherapie aus nicht-medizinischen Gründen ablehnen. Der pU selbst gibt an, dass bei dieser Patientengruppe keine medizinischen Einschränkungen für eine Interferongabe vorlagen und die in die Studie eingeschlossene Population somit „breiter ist als die Population, auf die sich der nachzuweisende Zusatznutzen bezieht (d. h. Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferontherapie ungeeignet sind)“. Das betrifft fast die Hälfte der Patienten in der Studie (Tabelle 26).

Der pU begründet die Eignung der Studie dennoch damit, dass der Nachweis über den SVR unabhängig vom Grund für die Interferon-freie Therapie erbracht werden könne, also der Studieneffekt auf Patienten, für die aus medizinischen Gründen eine Interferontherapie nicht geeignet ist, übertragbar sei. Neben dem SVR sind Unterschiede der Patientenpopulationen jedoch auch für die Betrachtung anderer Endpunkte (z. B. Nebenwirkungen) von Bedeutung. Darüber hinaus ist selbst die vom pU postulierte Vergleichbarkeit der SVR-Raten zwischen den Gruppen nicht untermauert, da hierbei zum großen Anteil Patienten vom Genotyp 3 eingingen, die nicht zulassungskonform mit Sofosbuvir behandelt wurden (siehe Absatz unten). Auswertungen zur relevanten Teilpopulation mit Genotyp 2 hat der pU nicht vorgelegt.

Des Weiteren 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.

Wie 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 Interferontherapie dar.

Darüber hinaus ist noch auf eine in der POSITRON-Studie verwendete Öffnungsklausel („Einschluss nach Ermessen des Monitors auch bei nicht aufgeführten Gründen“) hinzuweisen. Diese erhöht zusätzlich die Wahrscheinlichkeit dafür, dass in die POSITRON-Studie auch Patienten mit grundsätzlicher Eignung für eine Interferontherapie eingeschlossen wurden.

Studie schließt Patienten ein, die nicht zulassungskonform behandelt wurden

Die Studie POSITRON schloss Patienten mit Genotyp 2 oder Genotyp 3 ein. Die Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin erfolgte über 12 Wochen. Sofosbuvir ist in dieser Kombination (d. h. ohne Peginterferon) bei Patienten mit Genotyp 3 jedoch nur für eine Behandlung über 24 Wochen zugelassen [3]. Somit ist nur für die Gruppe der Patienten mit Genotyp 2 (ca. 53 % der Studienpopulation) eine zulassungskonforme Behandlung mit Sofosbuvir zur Anwendung gekommen. Die Ergebnisse zur Gesamtstudienpopulation sind daher nicht verwertbar. Zwar erreichten auch von den nicht zulassungskonform behandelten Patienten mit Genotyp 3 um die 60 % einen SVR nach Behandlung mit SOF + RBV im Vergleich zu 0 % der Patienten unter Placebo, und es ist nicht zu erwarten, dass sich dieser Unterschied nach einer längeren Behandlungsdauer bedeutsam verringert. Allerdings kann keine Nutzen-Risiko-Abwägung für Genotyp 3 Patienten vorgenommen werden, da zu erwarten ist, dass die Rate unerwünschter Ereignisse mit der Therapiedauer steigt.

Unklar, ob Placebo-Kontrolle BSC adäquat abbildet

Der pU macht keine Angaben dazu, inwieweit die BSC-definierenden Maßnahmen für Patienten im Placebo-Kontrollarm der POSITRON-Studie vorgesehen waren. Auch aus dem Studienprotokoll und dem Studienbericht (interim) gehen solche Angaben nicht hervor. Daher ist unklar, ob die im Dossier benannten Maßnahmen, die laut pU BSC definieren, in der POSITRON-Studie überhaupt zur Anwendung kamen.

Studie untersucht sowohl vorbehandelte als auch therapienaive Patienten

In die POSITRON-Studie wurden sowohl therapienaive als auch antiviral vorbehandelte Patienten, sowie Patienten mit und ohne Zirrhose zu Studienbeginn eingeschlossen. Der pU legt Interaktionstests zum SVR 24 zum Status der Vorbehandlung (therapienaiv, vorbehandelt / Relaps, vorbehandelt / Null-Response) vor, die einen Beleg für eine Effektmodifikation zum Merkmal Vorbehandlung ($p = 0,003$) zeigen (es bleibt jedoch unklar, auf

welche Patientenzahlen sich diese Berechnung bezieht, da sie nicht mit der Gesamtpopulation der Studie übereinstimmen). Zu unerwünschten Ereignissen legt der pU keine Interaktionstests zum Status der Vorbehandlung vor. Die meisten Patienten der Studie waren therapienaiv (etwa 80 %).

Aussagesicherheit

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt, allerdings bezieht sich diese Bewertung auf die in der POSITRON-Studie untersuchte Fragestellung. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zusätzlich die zuvor genannten Punkte (insbesondere Einschluss von Patienten mit grundsätzlicher Eignung für eine Interferontherapie, nicht zulassungskonforme Anwendung für Patienten mit Genotyp 3, unklare BSC-Umsetzung) zu beachten.

Ergebnisdarstellung

Aus der POSITRON-Studie werden folgende patientenrelevante Endpunkte bzw. Surrogate für die Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten mit Genotyp 2 dargestellt:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels SF-36, waren keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorhanden. Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität entfällt die endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials: in der Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2 traten keine Todesfälle auf und somit war keine Effektschätzung möglich. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des SF-36) lagen keine relevanten Daten zur Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2 vor.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für das Surrogat SVR 24 wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig bewertet.

Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bewertet der pU das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig. Da in der vorliegenden Placebo-kontrollierten Studie die gleiche Behandlungs- und Beobachtungsdauer zur Anwendung kam, entstehen für SUE und Abbruch wegen UE keine weiteren verzerrenden Aspekte. Der Einschätzung des pU wird gefolgt. Tabelle 27 stellt die Ergebnisse der POSITRON-Studie für die genannten Endpunkte dar.

Tabelle 27: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT: SOF + RBV vs. Placebo, POSITRON Studie, Patienten mit Genotyp 2

Studie	SOF + RBV		Placebo		SOF + RBV vs. Placebo
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POSITRON					
Mortalität					
Gesamtmortalität	109	0 (0)	34	0 (0)	
Morbidität					
Dauerhaftes virologisches Ansprechen, 24 W nach Therapieende (SVR 24) ^b	109	101 ^c (92,7) ^d	34	0 (0)	64,59 [4,12; 1012,87] ^e ; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten vorhanden. ^f				
Nebenwirkungen					
UE	109	98 (89,9) ^d	34	28 (82,4) ^d	
SUE	109	4 (3,7) ^d	34	0 (0)	2,86 [0,16; 51,88] ^e ; 0,273
Abbruch wegen UE ^g	109	2 (1,8) ^d	34	2 (5,9) ^d	0,31 [0,05; 2,13] 0,227
a: Eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [97]).					
b: Als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom					
c: Bei 7 Patienten im Sofosbuvirarm der Gesamtpopulation wurde der fehlende SVR 24-Wert durch das bei ihnen beobachtete virologische Ansprechen nach 12 W ersetzt.					
d: Eigene Berechnung.					
e: Eigene Berechnung von Schätzer und zugehörigem Konfidenzintervall; aufgrund fehlender Ereignisse in einem der Behandlungsarme Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen.					
f: keine Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2					
g: für die relevante Teilpopulation mit CHC Genotyp 2 liegt nur die Auswertung zum dauerhaften Abbruch einer der Studienmedikationen wegen UE vor.					
CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; W: Wochen					

Subgruppenanalysen

Der pU legt keine Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2 vor.

Weitere Untersuchungen

Der pU legt in weiteren Untersuchungen weitere nicht-kontrollierte Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime vor, um den Zusatznutzen bei Patienten nachzuweisen, die für eine Behandlung mit Interferon nicht infrage kommen. Diese Studien untersuchen die Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit Genotyp 1 (QUANTUM [98], Osinusi 2013 [99,100]), vom Genotyp 2 oder 3 (FUSION [32], VALENCE [33]), sowie bei speziellen Patientengruppen, wie Patienten mit HIV-Koinfektion (PHOTON [51]) bzw. HCC vor Lebertransplantation (P7977-2025 [101]).

Der pU stellt die Ergebnisse dieser Studien einzeln dar. Er führt dabei keinen Vergleich der Studienergebnisse gegen die gewählte Vergleichstherapie BSC (oder einen anderen Komparator) durch, auch nicht im Rahmen eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs. Der pU argumentiert, dass aus diesen Studien direkt der Zusatznutzen für Patienten abgeleitet werden kann, die aus medizinischen Gründen für eine Therapie mit Interferon ungeeignet sind, da die Ergebnisse der vorgelegten Studien zum Endpunkt SVR lediglich einer Spontanheilungsrate von 0 % gegenübergestellt werden müssten. Solch ein Vorgehen wäre jedoch laut pU bei unerwünschten Ereignissen nicht möglich, da auch bei Patienten für die es keine Therapieoption gibt, unerwünschte Ereignisse im Rahmen einer (BSC) Behandlung auftreten könnten, die zwar nicht therapiebedingt seien, jedoch könnten gesundheitliche Beeinträchtigungen physischer wie psychischer Art aufgrund der CHC vorliegen, die im Rahmen einer Behandlung als unerwünschte Ereignisse berichtet werden könnten. Demnach seien direkte Aussagen zum (Zusatz-)Nutzen bei unerwünschten Ereignissen nicht möglich. Dennoch leitet er einen erheblichen Zusatznutzen für die vorliegende Patientenpopulation ab.

Insgesamt ist das Vorgehen des pU grundsätzlich ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten abzuleiten, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind. Zum einen schlossen fast alle Studien auch Patienten ein, für die eine Interferontherapie grundsätzlich geeignet gewesen wäre. Zum anderen hat der pU keinen Vergleich zu einer Referenztherapie (z. B. zu der von ihm als zweckmäßige Vergleichstherapie benannte BSC) vorlegt oder gar anstrebt. Eine Recherche zu Studien mit BSC hat der pU demnach auch nicht durchgeführt. Selbst unter der Annahme einer Spontanheilungsrate von 0 % wäre damit keine Aussage zum Zusatznutzen nach Abwägung von Nutzen und Schaden möglich.

Nachfolgend werden die vom pU herangezogenen Studien(-arme) in Tabelle 28 ergänzend dargestellt. In diese Studien wurden unterschiedliche Patientenpopulationen eingeschlossen, die sich nach Genotyp, Therapieerfahrung, HIV-Koinfektion oder bestehendem HCC bzw. geplanter Lebertransplantation unterscheiden. Fast alle Studien schlossen dabei auch Patienten ein, für die eine Interferontherapie grundsätzlich geeignet gewesen wäre. Zudem stellt der pU auch die Ergebnisse der Studie NEUTRINO [21], sowie die Studie ELECTRON [44] dar, die jeweils Patienten mit einem Interferon-basierten Sofosbuvir Regime behandelten. Die Rationale für dieses Vorgehen erschließt sich nicht.

Tabelle 28: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – ohne Therapievergleich: SOF + RBV (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind)

Studie	Studiendesign	Interventionen (Zahl Patienten) ^a	Population	Patienten in der Studie für Interferontherapie ungeeignet ^b (Ja / Nein)	Begründung für Nichteignung der Daten
NEUTRINO	Nicht kontrolliert, einarmig, offen, multizentrisch, Phase III	SOF + PEG2a + RBV (N = 327)	Therapienaive erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Nein	Population: Die Einschlusskriterien der Studie richten sich nicht auf Patienten, die für eine IFN-Therapie ungeeignet sind.
FUSION	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Gruppe 1: SOF + RBV 12 W (N = 103) Gruppe 2: SOF + RBV 16 W (N = 98) ^c Davon zulassungskonform behandelte Teilpopulation: Gruppe 1: Genotyp 2 (n = 36)	Therapieerfahrene erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 2 oder 3, bei denen eine vorherige IFN-Therapie keine Wirksamkeit zeigte (Non-Response oder Relapse / Breakthrough)	Nein	Population: Die Einschlusskriterien der Studie richten sich nicht auf Patienten, die für eine IFN-Therapie ungeeignet sind.
VALENCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	SOF + RBV 24 W (N = 250)	Therapienaive (IFN-geeignet oder IFN-ungeeignet ^d) oder therapieerfahrene (IFN-intolerant, Non-Response oder Relapse / Breakthrough) erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 3	Teilweise: Subgruppe der IFN-unverträglichen Patienten IFN-intolerant: n = 10	Population: Es liegen keine separaten Daten für die Subgruppe der IFN-unverträglichen Patienten vor. Bei therapienaiven IFN-ungeeigneten ^d Patienten fand keine Nutzen-Risiko-Abwägung statt.

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – ohne Therapievergleich: SOF + RBV (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Interventionen (Zahl Patienten) ^a	Population	Patienten in der Studie für Interferontherapie ungeeignet ^b (Ja / Nein)	Begründung für Nichteignung der Daten
PHOTON	Nicht randomisiert, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Gruppe 1 (GT 2/3 TN): SOF + RBV 12 W (N = 68) Gruppe 2 (GT 2/3 TE): SOF + RBV 24 W (N = 41) Gruppe 3 (GT 1 TN): SOF + RBV 24 W (N = 114) Davon zulassungskonform behandelte Teilpopulation: Gruppe 1: Genotyp 2 (n = 26) Gruppe 2: Genotyp 3 (n = 17) Gruppe 3: alle Patienten	Therapienaive (IFN-geeignet oder IFN-ungeeignet ^d) erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 1, 2 oder 3 und HIV Koinfektion sowie therapieerfahrene (IFN-intolerant, Non-Response, Relaps/Breakthrough) erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 2 oder 3 und HIV Koinfektion	Teilweise Gruppe 2: Subgruppe der IFN-unverträglichen Patienten (vom Genotyp 3): IFN-intolerant: n = 3	Zulassungskonforme Intervention: Gruppe 2: Es liegen keine separaten Daten für die Subgruppe der IFN-unverträglichen Patienten mit Genotyp 3 vor. Population: Gruppe 1 / Gruppe 3: Bei therapienaiven IFN-ungeeigneten ^d Patienten fand keine Nutzen-Risiko-Abwägung statt.
P7977-2025	Nicht kontrolliert, einarmig, offen, multizentrisch, Phase II	SOF + RBV 24 W oder bis zur Transplantation (N = 61)	Erwachsene Patienten mit CHC und MILAN Kriterien für Lebertransplantation aufgrund von HCC mit MELD-Score < 22 bzw. HCC-gewichtetem MELD-Score ≥ 22 und Child-Pugh-Score ≤ 7	Teilweise Subgruppe der Patienten mit Child-Pugh-Score = 7 (dekompensierte Leberzirrhose)	Population: Es liegen keine Daten für die Subgruppe der Patienten mit Child-Pugh-Score = 7 vor.
QUANTUM	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase II	Gruppe 7: SOF + RBV 24 W (N = 25) Davon herangezogene Teilpopulation ^e : Genotyp 1 (n = 19)	Therapienaive erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 1, 2, 3, 4	Nein	Population: Die Einschlusskriterien der Studie richten sich nicht auf Patienten, die für eine IFN-Therapie ungeeignet sind.

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – ohne Therapievergleich: SOF + RBV (therapienaive oder -erfahrene Patienten mit CHC, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Interventionen (Zahl Patienten) ^a	Population	Patienten in der Studie für Interferontherapie ungeeignet ^b (Ja / Nein)	Begründung für Nichteignung der Daten
Osinusi 2013	Nicht kontrolliert, einarmig (Part 1) / RCT, parallel (Part 2), offen, monozentrisch, Phase I / IIa	Part 1: SOF + RBV 24 W (N = 10) Part 2 (Gruppe 1): SOF + RBV 24 W (N = 25)	Therapienaive erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 1	Nein	Population: Die Einschlusskriterien der Studie richten sich nicht auf Patienten, die für eine IFN-Therapie ungeeignet sind.
ELECTRON	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase IIa	Gruppe 4: SOF + PEG + RBV 12 W (N = 11)	Therapienaive erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 2 oder 3	Nein	Population: Die Einschlusskriterien der Studie richten sich nicht auf Patienten, die für eine IFN-Therapie ungeeignet sind.
a: vom pU herangezogene Studienarme b: Eine Interferontherapie kommt nicht infrage wenn (i) eine Interferon-Kontraindikation bzw. (ii) Interferon-Unverträglichkeit besteht oder (iii) bei 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), die nach Nutzen-Risiko-Abwägung nicht mit Interferon behandelt werden sollen. c: Studienarm nicht relevant, aufgrund nicht zulassungskonformer Anwendung von SOF + RBV (16 Wochen) für Genotyp 3 (Zulassung: 24 Wochen), sowie für Genotyp 2 (Zulassung: 12 Wochen mit möglicherweise Verlängerung auf bis zu 24 Wochen beim Vorliegen negativer prädiktiver Faktoren) d: Patienten, die nicht für Interferon geeignet („ineligible“) waren: Patienten, bei denen mindestens eine der folgenden Komorbiditäten auftrat, für die ein Risiko der Verschlechterung unter Interferonbehandlung bestand (z. B. Autoimmunerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Konvulsionen und Anfallsleiden, Hyper-/Hypothyreose, Retinaerkrankungen, schlecht kontrollierten Diabetes Mellitus, andere relative Interferon Kontraindikationen [inklusive Alter]). Diese Definition entspricht der angewendeten Definition in der Studie POSITRON. e: Der pU zieht die Patientenpopulation mit Genotyp 1 für Auswertungen zum SVR heran. CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; MELD: Model for End-stage Liver Disease; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Teilpopulation; PEG2a: Peginterferon alfa-2a; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; TE: therapiefahren; TN: terapienaiv; W: Wochen					

Zusammenfassend ist hinsichtlich der Eignung der vom pU herangezogenen Studien(-arme) festzustellen:

- 5 der 8 vorgelegten Studien (NEUTRINO [21], QUANTUM [98], Osinusi 2013 [99,100] ELECTRON [44] und FUSION [32]) schlossen ausschließlich Patienten ein, für die eine Interferontherapie grundsätzlich geeignet ist und sind damit nicht verwertbar. Dabei schloss die Studie FUSION ausschließlich therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 oder 3 ein, bei denen eine vorherige Interferontherapie keine Wirksamkeit zeigte bzw. die einen Relaps erfuhren. Auch bei diesen Patienten ist eine Interferontherapie möglich (siehe oben) und Patienten profitieren insbesondere bei günstiger Prognose (z. B. ohne Zirrhose) von der Therapie. In der FUSION hatte die überwiegende Mehrheit (72,2 %) der der zulassungskonform behandelten Patienten (Genotyp 2, SOF + RBV 12 Wochen) keine Zirrhose.
- In den 3 verbleibenden Studien (VALENCE [33], PHOTON [51] sowie P7977-2025 [101]) wurden teilweise Patienten eingeschlossen, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind, zu denen jedoch keine verwertbaren Ergebnisse vorlagen:
 - 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. Für diese Patienten lagen jedoch keine separaten Daten vor. Die verbleibenden therapieerfahrenen Patienten bei denen eine vorherige Interferontherapie keine Wirksamkeit zeigte (Non-Response oder Relapse bzw. Breakthrough) sind für eine Interferontherapie grundsätzlich geeignet. Die Gruppe der therapienaiven Patienten umfasste ebenfalls Patienten, die Interferon-geeignet („eligible“) waren. Therapienaive Patienten wurden in einer weiteren Subgruppe als Interferon-ungeeignet klassifiziert, wenn sie Komorbiditäten aufwiesen (z. B. Autoimmunerkrankungen, Retinaerkrankungen, Schilddrüsenunter- oder überfunktionen usw.), für die Risiken der Verschlechterung unter Interferonbehandlung bestanden (Tabelle 28). Für diese Patienten fand jedoch keine Nutzen-Risiko-Abwägung einer Interferontherapie statt, d. h. ein Teil dieser Patienten hätte nach Abwägung durchaus mit Interferon behandelt werden können. Es liegen keine verwertbaren Daten zu Patienten, für die eine Interferontherapie aus medizinischen Gründen nicht geeignet ist, vor.
 - In der Studie PHOTON wurden therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion eingeschlossen. Die Gruppe der therapieerfahrenen Patienten im Studienarm Gruppe 2 (Genotyp 2 oder 3) umfasste die Subgruppe von Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind. Für diese Patienten lagen jedoch keine separaten Daten vor. Die verbleibenden therapieerfahrenen Patienten, bei denen eine vorherige Interferontherapie keine Wirksamkeit zeigte (Non-Response oder Relapse bzw. Breakthrough) sind für eine Interferontherapie grundsätzlich geeignet. Alle vorgelegten Daten schlossen jedoch

auch Patienten mit Genotyp 2 ein, deren Behandlungsdauer im entsprechenden Studienarm (Gruppe 2) nicht der Zulassung entsprach [3]. Für die zulassungskonform behandelte Subgruppe mit Genotyp 3 lagen keine separaten Daten vor. Ähnlich wie bei der Studie VALENCE umfassten die Subgruppen der therapie-naiven Patienten in den anderen Studienarmen (Gruppe 1, Gruppe 3) sowohl Patienten, die Interferon-geeignet („eligible“) bzw. Interferon-ungeeignet („ineligible“) waren, wobei die Klassifizierung als Interferon-ungeeignet nach gleichen Kriterien verlief (siehe oben). Damit ist auch bei der Studie PHOTON unklar, welcher Anteil von Patienten der Subgruppe Interferon-ungeeignet („ineligible“) tatsächlich Interferon-ungeeignet war.

- 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 dekomensierter Leberzirrhose ein (Child-Pugh-Klassifikation B [Score 7 bis 9]). Die dekomensierte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation für die Anwendung von Peginterferon dar [6,7]. Damit wurden in die Studie teilweise Patienten eingeschlossen, die für eine Interferontherapie ungeeignet sind. Es ist jedoch unklar, wie hoch der Anteil dieser Patienten in der Studie war.

Anhang B – Weitere Daten zum RCT FISSIONTabelle 29: Häufige UEs in der Gesamtpopulation (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm nach PT) – RCT, direkter Vergleich, SOF + RBV vs. PEG + RBV

FISSION SOC PT	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	SOF + RBV N = 256	PEG + RBV N = 243
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		
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)
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse aus MedDRA; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Weitere Daten zu den Effektschätzern aus den nicht adjustierten indirekten Vergleichen des pU

Die in Tabelle 30 dargestellten Angaben zu den SVR-Effekten basieren auf den Ergebnissen der vom pU vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche.

Tabelle 30: SVR24-Effekte aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen für die Fragestellungen 1 bis 6

Sofosbuvir-basiertes Regime	Vergleichstherapie	Anteil Patienten mit Ereignis n / N (%)		Sofosbuvir-basiertes Regime vs. Vergleichstherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
		Sofosbuvir- basiertes Regime	Vergleichs- therapie	Responder	Non-Responder
Fragestellung 1: therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose					
SOF + PEG + RBV für 12 W	TVR + PEG + RBV für 24 W oder 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
Fragestellung 1b: therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose					
SOF + PEG + RBV für 12W	PEG + RBV für 48W	43 / 54 (79,6)	23 / 71 (32,4)	2,46 [1,71; 3,53]; < 0,001	0,30 [0,17; 0,52]; < 0,001
Fragestellung 2: therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2					
SOF + RBV für 12W	PEG + RBV für 48W	31 / 36 (86,1)	27 / 42 (64,3)	1,34 [1,03; 1,74]; 0,030	0,39 [0,16; 0,97]; 0,030
Fragestellung 3: therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3					
SOF + RBV für 24W	PEG + RBV für 24W	98 / 105 (93,3)	859 / 1223 (70,2)	1,33 [1,25; 1,41]; < 0,001 ^b	0,22 [0,11; 0,46]; < 0,001 ^b
Fragestellung 3: therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3					
SOF + RBV für 24W	PEG + RBV für 48W	112 / 145 (77,2)	18 / 43 (41,9)	1,85 [1,28; 2,65]; < 0,001	0,39 [0,26; 0,58]; < 0,001
Fragestellung 3: therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3					
SOF + PEG + RBV für 12W	PEG + RBV für 24W	7 / 7 (100)	859 / 1223 (70,2)	1,42 [1,37; 1,48]; 0,112 ^b	0,21 [0,01; 3,08] ^c ; 0,112 ^b
Fragestellung 3: therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3					
SOF + PEG + RBV für 12W	PEG + RBV für 48W	20 / 24 (83,3)	18 / 43 (41,9)	1,99 [1,34; 2,96]; 0,001	0,29 [0,11; 0,73]; 0,001
Fragestellung 4 / 5: therapienaive Patienten mit CHC durch GT 4(5,6)					
SOF + PEG + RBV für 12W	PEG + RBV für 48W	34 / 35 (97,1)	212 / 371 (57,1)	1,7 [1,53; 1,89]; < 0,001	0,07 [0,01; 0,46]; < 0,001
Fragestellung 6: therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Koinfektion					
SOF + RBV für 12W	PEG + RBV für 48W	23 / 26 (88,5)	88 / 164 (53,7)	1,65 [1,35; 2,01]; 0,006	0,25 [0,08; 0,73]; 0,006

(Fortsetzung)

Tabelle 30: SVR24-Effekte aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen für die Fragestellungen 1 bis 6 (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung; falls nicht anders angegeben, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [97])

b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test

c: eigene Berechnung von Schätzer und zugehörigem Konfidenzintervall; aufgrund fehlender Ereignisse in einem der Behandlungsarme Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen

CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RGT: Response-gesteuerte Therapie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR24: Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), 24 W nach Therapieende; TVR: Telaprevir; W: Wochen

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Bemba, Gabriele; Deutsche Leberhilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?