

IQWiG-Berichte – Nr. 282

Ledipasvir/Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A14-44
Version: 1.0
Stand: 26.02.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ledipasvir/Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.11.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-44

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:

- Christoph F. Dietrich, Med. Klinik 2, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdiger
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Tatjana Hermanns
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Stefanie Reken
- Siw Waffenschmidt
- Min Zhou

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung.....	14
2.3 Fragestellung 1a: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose.....	17
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1a)	17
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	18
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	18
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)	31
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	31
2.3.2.2 Ergebnisse.....	32
2.3.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	36
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1a)	36
2.3.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	36
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1a).....	37
2.4 Fragestellung 1b: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose.....	44
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1b)	44
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	44
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	45
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b).....	57
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	57
2.4.2.2 Ergebnisse.....	58
2.4.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	62
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1b)	62
2.4.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	62
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1b).....	63
2.5 Fragestellung 1c: CHC Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten.....	69

2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1c)	69
2.5.1.1	Eingeschlossene Studien.....	70
2.5.1.2	Studiencharakteristika.....	70
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1c)	81
2.5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	81
2.5.2.2	Ergebnisse.....	82
2.5.2.3	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	89
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1c)	89
2.5.3.1	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	89
2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1c).....	90
2.6	Fragestellung 1d: CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion.....	96
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1d)	96
2.6.1.1	Therapienaive Patienten.....	96
2.6.1.2	Therapieerfahrene Patienten	96
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1d).....	97
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1d)	97
2.7	Fragestellung 2: CHC Genotyp 1/4, Patienten mit dekompenzierter Zirrhose... 98	
2.7.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)	98
2.7.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2).....	99
2.7.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)	99
2.8	Fragestellung 3: CHC Genotyp 3	100
2.8.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)	100
2.8.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3).....	100
2.8.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3).....	100
2.9	Fragestellung 4: CHC Genotyp 4	101
2.9.1	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4).....	101
2.9.2	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4).....	101
2.10	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	102
2.11	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	103
2.11.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)..	103
2.11.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	105
2.11.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	105
2.11.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	107
2.11.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	110
2.11.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	110
2.11.2.3.2	Studienpool	115

2.11.2.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
2.11.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	119
2.11.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	120
2.11.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	120
2.11.2.7.1	Studiendesign und Population.....	120
2.11.2.7.2	Verzerrungspotenzial	120
2.11.2.7.3	Ergebnisse	122
2.11.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	125
2.11.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	125
2.11.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	126
2.11.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	127
2.11.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	127
2.11.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	127
2.11.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	127
2.11.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	127
3	Kosten der Therapie	129
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	129
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	129
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	129
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	129
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	131
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	131
3.2.1	Behandlungsdauer	131
3.2.2	Verbrauch	132
3.2.3	Kosten.....	132
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	132
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	132

3.2.6	Versorgungsanteile	132
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	132
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	134
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	134
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	134
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) ...	134
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	135
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	135
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	135
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	136
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	137
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	139
6	Literatur	141
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		150

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA	5
Tabelle 3: Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	6
Tabelle 4: Ledipasvir/Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA	14
Tabelle 6: Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	15
Tabelle 7: Studienpool – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	18
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	19
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	23
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	25
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	32
Tabelle 12: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24) – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	33
Tabelle 13: Ergebnisse für Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	34
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LDV/SOF im Vergleich zu PI + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose)	37
Tabelle 15: Studienpool – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV	45
Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV	46
Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV	50
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV	51
Tabelle 19: Matrix der Endpunkte – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV	58

Tabelle 20: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24) – RCT, weitere Untersuchungen: therapie-naive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV	59
Tabelle 21: Ergebnisse für Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, weitere Untersuchungen: therapie-naive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV (Daten des pU aus Modul 4 des Dossiers)	60
Tabelle 22: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LDV/SOF im Vergleich zu PEG + RBV (therapie-naive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose).....	62
Tabelle 23: Studienpool – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	70
Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	71
Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	75
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	76
Tabelle 27: Matrix der Endpunkte – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	82
Tabelle 28: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24) – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	83
Tabelle 29: Ergebnisse für Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	84
Tabelle 30: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24), Mortalität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	86
Tabelle 31: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24), Mortalität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	87
Tabelle 32: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LDV/SOF im Vergleich zu PI + PEG + RBV (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1)	89
Tabelle 33: Ledipasvir/Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ..	102
Tabelle 34: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir	103
Tabelle 35: Ledipasvir/Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ..	135
Tabelle 36: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	136
Tabelle 37: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	137

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BOC	Boceprevir
CHC	chronische Hepatitis C
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LDV/SOF	Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir
PEG	pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b)
PEG2a	pegyliertes Interferon alfa-2a
PEG2b	pegyliertes Interferon alfa-2b
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SVR	sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TVR	Telaprevir
UE	unerwünschtes Ereignis

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 Ledipasvir/Sofosbuvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.11.2014 übermittelt.

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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 des pharmazeutischen Unternehmers	
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 der Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.11.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich unterschiedliche Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
1b	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b
1c	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c
2	Genotyp 1/4	
	Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt; Wahl des pU: keine antivirale Therapie
3	Genotyp 3	
3a	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
3b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
4	Genotyp 4	
4a	Therapienaive Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
4b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
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 legt nur zu einem Teil der Fragestellungen Daten vor. Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation CHC	Vorgelegte Daten des pU
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Historischer Vergleich
1b	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Historischer Vergleich
1c	Therapieerfahrene Patienten	Historischer Vergleich
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion therapienaiv therapieerfahren	Historischer Vergleich mit exemplarischer Darstellung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Keine Daten
2	Genotyp 1/4	
	Patienten mit dekompenzierter Zirrhose	Studie zu LDV/SOF ohne Vergleich mit der vom pU gewählten Vergleichstherapie
3	Genotyp 3	
3a	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Studie zu nicht zulassungskonformer Anwendung von LDV/SOF ohne Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
3b	Therapieerfahrene Patienten	Keine Daten
4	Genotyp 4	Keine Daten
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

In der vorliegenden Nutzenbewertung liegen historische Vergleiche (nicht adjustierte indirekte Vergleiche) von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs ist in der Regel als nicht ausreichend einzuschätzen und lässt damit keine Ableitung eines Zusatznutzens zu. Eine Ausnahme stellen dramatische Effekte dar.

Zur Einordnung eines dramatischen Effekts dient folgende Operationalisierung als Orientierung: Ein beobachteter Effekt kann als dramatisch angesehen werden, wenn er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist, d. h. wenn er auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant ist und als geschätztes relatives Risiko ausgedrückt der Wert im Bereich von 10 oder höher (bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger) liegt. Eine Erhöhung bzw. Senkung des Risikos um das Zehnfache spiegelt in der Regel 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.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Vergleiche wurden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet, sofern dramatische Effekte vorlagen.

Ergebnisse

Fragestellung 1a: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose

Für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit Proteaseinhibitor (Telaprevir [TVR] bzw. Boceprevir [BOC]) + Peginterferon (PEG) + Ribavirin (RBV) vor.

Studienpool

Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir werden die Studien ION-1 (Studienarm LDV/SOF 12 Wochen), ION-3 (Studienarme LDV/SOF 8 Wochen und LDV/SOF 12 Wochen) und LONESTAR (Gruppe 1 LDV/SOF 8 Wochen und Gruppe 2 LDV/SOF 12 Wochen der Kohorte 1) eingeschlossen. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie gehen die Studien ADVANCE (Studienarm T12PR), ILLUMINATE (Studienarme T12PR24 [randomly assigned] und T12PR48 [non-randomly assigned]), Marcellin 2011 (alle 4 Studienarme), OPTIMIZE (Studienarme TVR twice daily und TVR every 8 hours), Manns 2014 (Studienarm BOC + PR) und SPRINT-2 (Gruppe 2 BOC + PEG + RBV RGT [response-gesteuerte Therapie]) in den Vergleich ein.

Ergebnisse

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

Der Anteil der Patienten, die nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 24 bis 48-wöchigen Behandlung (RGT-Schema) mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden und ist gleichermaßen gegenüber beiden Therapieregimen (Triple-Therapie mit TVR oder BOC) zu sehen. Die Tendenz zu einem dramatischen Effekt zeigt sich bereits bei einer Behandlungsdauer von 8 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, ist aber bei diesem Vergleich nicht so deutlich ausgeprägt wie beim Vergleich von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

Mortalität und Nebenwirkungen

Die Daten zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Die Daten geben aber kein Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

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

Für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der dualen Therapie mit PEG + RBV vor.

Studienpool

Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir wird die Studie ION-1 (Studienarme LDV/SOF 12 Wochen und LDV/SOF 24 Wochen) eingeschlossen. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien ADVANCE (Studienarm PR), Bronowicki 2014 (Studienarm PBO + pegINF α /RBV), COMMAND-1 (Studienarm Placebo + P/R), JUMP-C (Studienarm Placebo + Peg-INF α -2a/RBV), PROPEL (Studienarm Placebo + Peg-INF α -2a/RBV), QUEST-1 (Studienarm Placebo group), QUEST-2 (Studienarm Placebo group), SPRINT-1 (Part 1, Studienarm PR48) und SPRINT-2 (Studienarm Group 1) eingeschlossen.

Ergebnisse

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

Der Anteil der Patienten, die nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 48-wöchigen Behandlung mit der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden. Auch bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt sich bereits ein dramatischer Effekt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anteil der Patienten mit einem SVR ist aber bei dieser Behandlungsdauer mit 94,1 % nicht so hoch wie bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin.

Mortalität und Nebenwirkungen

Die Daten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen sind für Fragestellung 1b nicht abschließend interpretierbar. Es liegen lediglich Daten der Gesamtpopulation der Studienarme vor, die aber nicht zur Bewertung der Mortalität und der Nebenwirkungen herangezogen werden kann. Der Anteil der relevanten Teilpopulation (Patienten mit Zirrhose) liegt insgesamt unter 30 %. Darüber hinaus ist die Beobachtungsdauer mit 12 bis 24 Wochen gegenüber 48 Wochen bei der Vergleichstherapie sehr unterschiedlich. Abbrüche wegen UE treten in der Gesamtpopulation unter Ledipasvir/Sofosbuvir seltener auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei SUE ist der Ereignisanteil bei Ledipasvir/Sofosbuvir jedoch höher als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie, obwohl durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern eine Verzerrung zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir (die Beobachtungsdauer der Vergleichstherapie war wesentlich länger) vorliegt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist ein höherer Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht auszuschließen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

Fragestellung 1c: CHC Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten

Für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit Proteaseinhibitor (Telaprevir bzw. Boceprevir) + PEG + RBV vor.

Studienpool

Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir gehen die Studien ELECTRON (Part 6, Gruppe 16), LONESTAR (Gruppe 4 LDV/SOF 12 Wochen der Kohorte 2), ION-2 (Studienarme LDV/SOF 12W und LDV/SOF 24W) und GS-US-337-0113 (Studienarm LDV/SOF 12 Wochen) in die Nutzenbewertung ein. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien ATTAIN (Studienarm TVR/PR), REALIZE (Studienarm T12PR48), RESPOND-2 (Gruppen 2 und 3) und Flamm 2013 (Studienarm BOC/PEG2a/R) eingeschlossen.

Ergebnisse

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

Der Anteil der Patienten, die nach einer 24-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 24 bis 48-wöchigen Behandlung (RGT-Schema) mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden und ist gleichermaßen gegenüber beiden Therapieregimen (Triple-Therapie mit

TVR oder BOC) zu sehen. Auch bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt sich bereits ein dramatischer Effekt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anteil der Patienten mit einem SVR ist aber bei dieser Behandlungsdauer mit 95,1 % nicht so hoch wie bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

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

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

Mortalität und Nebenwirkungen

Die Ergebnissicherheit der Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ist gering. Unsicherheiten ergeben sich insgesamt durch die unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten. Dabei steigt die Anzahl der SUE unter Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit der Behandlungsdauer. Bei einer Behandlungsdauer mit Ledipasvir/Sofosbuvir von 24 Wochen ist bei den SUE der Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir zu einem Niveau von 5 % zwar statistisch signifikant, allerdings kann er nicht als dramatischer Effekt eingeordnet werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE kommt als weitere Unsicherheit hinzu, dass bei den Studien zur Vergleichstherapie zum Teil die Operationalisierung des Endpunkts unklar ist (Abbruch eines, zweier oder aller Wirkstoffe). In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen ergibt sich allerdings kein Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

Fragestellung 1d: CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion

Der vom pU für Fragestellung 1d (CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion) vorgelegte historische Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Der pU selbst stellt die Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie exemplarisch dar.

Fragestellung 2: CHC Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Es liegen keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose vor. Der pU legt für Fragestellung 2 lediglich nicht vergleichende Daten aus der Studie SOLAR-1 vor. Diese vom pU vorgelegten Informationen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Fragestellung 2 nicht geeignet.

Fragestellung 3: CHC Genotyp 3

Es liegen keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit CHC Genotyp 3 vor. Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 3 mit Zirrhose lediglich nicht vergleichende Daten aus der Studie ELECTRON-2 vor. Ein Vergleich mit der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt, zudem war die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir in der Studie ELECTRON-2 nicht zulassungskonform.

Fragestellung 4: CHC Genotyp 4

Der pU bearbeitet Fragestellung 4 in seinem Dossier nicht. Es liegen daher keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit CHC Genotyp 4 vor.

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 Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1a: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Aus den beobachteten Ereignissen zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ist aber kein Anzeichen dafür ersichtlich, dass durch eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein größerer Schaden entsteht als durch die Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

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

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund des geringen Anteils der relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation der Studienarme (3,6 % bis 27,1 %) und der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Ein höherer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir kann nicht ausgeschlossen werden. Dies stellt den positiven Effekt von Ledipasvir/Sofosbuvir im SVR potenziell in Frage.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin.

Fragestellung 1c: CHC Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten sowie wegen teilweise unklarer Operationalisierung des Endpunkts Abbrüche wegen UE insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Aus den beobachteten Ereignissen zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ist aber kein Anzeichen dafür ersichtlich, dass durch eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein größerer Schaden entsteht als durch die Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

Fragestellung 1d: CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2: CHC Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie.

Fragestellung 3: CHC Genotyp 3

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 3 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 4: CHC Genotyp 4

Da keine Daten vorliegen, ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 4 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Ledipasvir/Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1a	Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1c	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1d	Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 1/4, Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt; Wahl des pU: keine antivirale Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt

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

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

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

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

2.2 Fragestellungen der Dossierbewertung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Tabelle 5 zeigt die Fragestellungen der Nutzenbewertung unter Angabe der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
1b	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b
1c	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c
2	Genotyp 1/4	
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt
3	Genotyp 3	
3a	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
3b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
4	Genotyp 4	
4a	Therapienaive Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
4b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
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. In den Fällen, in denen der G-BA mehrere Möglichkeiten zur Auswahl gestellt hat (therapie-naive Patienten ohne Zirrhose [Fragestellung 1a] und therapieerfahrene Patienten [Fragestellung 1c], jeweils mit Genotyp 1) wählt der pU die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patienten mit Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation sowie für Patienten nach Versagen der Triple-Therapie sieht der pU eine antivirale Therapie als nicht zweckmäßig an. Dem wird nur für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose gefolgt (Fragestellung 2), weil die Therapie mit Peginterferon bei diesen Patienten kontraindiziert ist.

Der pU legt nur zu einem Teil der Fragestellungen Daten vor. Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation CHC	Vorgelegte Daten des pU
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Historischer Vergleich
1b	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Historischer Vergleich
1c	Therapieerfahrene Patienten	Historischer Vergleich
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion therapienaiv therapieerfahren	Historischer Vergleich mit exemplarischer Darstellung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Keine Daten
2	Genotyp 1/4	
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Studie zu LDV/SOF ohne Vergleich mit der vom pU gewählten Vergleichstherapie
3	Genotyp 3	
3a	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Studie zu nicht zulassungskonformer Anwendung von LDV/SOF ohne Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
3b	Therapieerfahrene Patienten	Keine Daten
4	Genotyp 4	Keine Daten
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

In der vorliegenden Nutzenbewertung liegen historische Vergleiche (nicht adjustierte indirekte Vergleiche) von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs ist in der Regel

als nicht ausreichend einzuschätzen und lässt damit keine Ableitung eines Zusatznutzens zu. Eine Ausnahme stellen dramatische Effekte dar.

Zur Einordnung eines dramatischen Effekts dient folgende Operationalisierung als Orientierung: Ein beobachteter Effekt kann als dramatisch angesehen werden, wenn er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist, d. h. wenn er auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant ist und als geschätztes relatives Risiko ausgedrückt der Wert im Bereich von 10 oder höher (bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger) liegt. Eine Erhöhung bzw. Senkung des Risikos um das Zehnfache spiegelt in der Regel 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.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Vergleiche wurden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet, sofern dramatische Effekte vorlagen.

2.3 Fragestellung 1a: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1a)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ledipasvir/Sofosbuvir (bis zum 06.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 05.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 02.10.2014)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.01.2015)

Die Überprüfung der Vollständigkeit hat als weitere potenziell relevante Studie für den historischen Vergleich die Studie GS-US-337-0113 identifiziert.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose vor.

Historischer Vergleich

Der pU legt für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose einen historischen Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit Proteaseinhibitor (Telaprevir [TVR] bzw. Boceprevir [BOC]) + Peginterferon (PEG) + Ribavirin (RBV) vor. Der historische Vergleich besteht aus einzelnen Studienarmen aus 3 Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir und 6 Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studie GS-US-337-0113 schließt der pU auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht ein, obwohl die Einschlusskriterien erfüllt sind. Da die Ergebnisse der Studie das Ergebnis der Nutzenbewertung jedoch nicht infrage stellen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse des Studienpools des pU herangezogen. Weitere Erläuterungen sind in Abschnitt 2.11.2.3.2.1 zu finden

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 7 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Fragestellung Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir			
ION-1	ja	ja	nein
ION-3	ja	ja	nein
LONESTAR	ja	ja	nein
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PI + PEG + RBV			
Telaprevir + PEG + RBV			
ADVANCE	nein	nein	ja
ILLUMINATE	nein	nein	ja
Marcellin 2011	nein	nein	ja
OPTIMIZE	nein	nein	ja
Boceprevir + PEG + RBV			
Manns 2014	nein	nein	ja
SPRINT-2	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; PI: Protease-inhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs. versus			

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Tabelle 10 zeigt die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir					
ION-1	RCT, offen, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose ^a	Gruppe 1: LDV/SOF (24W) (N = 217) Gruppe 2: LDV/SOF + RBV (24W) (N = 218) Gruppe 3: LDV/SOF (12W) (N = 217) Gruppe 4: LDV/SOF + RBV (12W) (N = 218) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 3 (n = 180)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 12 oder 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen	Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 09/2012–04/2014
ION-3	RCT, offen, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose	Gruppe 1: LDV/SOF (12W) (N = 216) Gruppe 2: LDV/SOF + RBV (8W) (N = 216) Gruppe 3: LDV/SOF (8W) (N = 215) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 1 (n = 216) Gruppe 3 (n = 215)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 8 oder 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen	USA 05/2013–03/2014
LONESTAR	RCT, offen, parallel, monozentrisch	Therapienaive ohne Zirrhose und Therapieerfahrene mit ^d oder ohne Zirrhose, Erwachsene mit CHC Genotyp 1	Kohorte 1 (TN) ^c Gruppe 1: LDV/SOF (8W) (N = 20) Gruppe 2: LDV/SOF + RBV (8W) (N = 21) Gruppe 3: LDV/SOF (12W) (N = 19) Kohorte 2 (TE) ^e Gruppe 4: LDV/SOF (12W) (N = 19) Gruppe 5: LDV/SOF + RBV (12W) (N = 21) Davon relevante Teilpopulation ^b : Kohorte 1 Gruppe 1 (n = 20) Gruppe 3 (n = 19)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 8 oder 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen	USA 10/2012–01/2014

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
Studien mit Telaprevir + PEG + RBV					
ADVANCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose ^f	Gruppe 1 (T12PR): TVR + PEG2a + RBV (RGT) (N = 365) Gruppe 2 (T8PR): TVR + PEG2a + RBV (N = 365) Gruppe 3 (PR): Placebo + PEG2a + RBV (N = 365) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 1 (n = 342)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24, 48 oder 60 Wochen	Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Israel; Italien, Kanada, Österreich, Polen, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 03/2008–05/2010
ILLUMINATE	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1 (T12PR24 [RA]): TVR + PEG2a + RBV (24W) (N = 162) Gruppe 2 (T12PR48): TVR + PEG2a + RBV (48W) (N = 160) Gruppe 3 (T12PR48 [NRA]): TVR + PEG2a + RBV (48W) (N = 118) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 1 (n = 144) Gruppe 3 (n = 106)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 oder 48 Wochen	Belgien, Niederlande, USA 10/2008–07/2010
Marcellin 2011	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose ^g	Gruppe 1 (q8h alfa-2a): TVR + PEG2a + RBV (RGT) (N = 40) Gruppe 2 (q8h alfa-2b): TVR + PEG2b + RBV (RGT) (N = 42) Gruppe 3 (q12h alfa-2a): TVR + PEG2a + RBV (RGT) (N = 40) Gruppe 4 (q12h alfa-2b): TVR + PEG2b + RBV (RGT) (N = 39) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 1 (n = 39) Gruppe 2 (n = 41) Gruppe 3 (n = 40) Gruppe 3 (n = 37)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien 10/2007–08/2009

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
OPTIMIZE	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1 (bid): TVR + PEG2a + RBV (RGT) (N = 369) Gruppe 2 (q8h): TVR + PEG2a + RBV (RGT) (N = 371) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 1 (n = 315) Gruppe 2 (n = 321)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 24 Wochen	Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Irland, Mexiko, Österreich, Polen, Schweden, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 11/2010–11/2012
Studien mit Boceprevir + PEG + RBV					
Manns 2014	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1: MK-5172 100 mg + PEG2b + RBV (RGT) (N = 66) Gruppe 2: MK-5172 200 mg + PEG2b + RBV (RGT) (N = 68) Gruppe 3: MK-5172 400 mg + PEG2b + RBV (RGT) (N = 67) Gruppe 4: MK-5172 800 mg + PEG2b + RBV (RGT) (N = 65) Gruppe 5: BOC + PEG2b + RBV (RGT) (N = 66) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 5 (n = 66)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 24, 28 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24, 44 oder 48 Wochen	Argentinien, Deutschland, Frankreich, Italien, Israel, Kanada, USA 09/2011 laufend geplantes Ende 03/2015
SPRINT-2	RCT, doppelblind, mit offener Gabe von PEG2b + RBV, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1: PEG2b + RBV (48W) (N = 364) Gruppe 2: BOC + PEG2b + RBV (RGT; 28W) (N = 368) Gruppe 3: BOC + PEG2b + RBV (48W) (N = 366) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 2 (n = 337)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 28 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 oder 44 Wochen	Argentinien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, USA. 08/2008–05/2010

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

a: Bis zu 20 % der eingeschlossenen Studienpopulation konnten eine nachgewiesene Zirrhose haben.
b: Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose
c: stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b und ohne Zirrhose
d: In Kohorte 2 konnten bis zu 50 % der eingeschlossenen Studienpopulation eine nachgewiesene Zirrhose haben.
e: stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b und mit oder ohne Zirrhose
f: stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b und Ausgangsviruslast < 800 000 IU/ml oder $\geq$ 800 000 IU/ml
g: 4 Patienten mit Zirrhose (2,5 %) wurden durch einen Fehler eingeschlossen, sie durften die Behandlung jedoch fortsetzen.
h: Patienten mit Zirrhose nur in Gruppe 1 eingeschlossen
bid: 2-mal täglich; BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; GT: Genotyp; IU: Internationale Einheit;
k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; NRA: non-randomly assigned (nicht randomisiert); PEG2a: Peginterferon alfa-2a; PEG2b: Peginterferon alfa-2b; PI: Proteaseinhibitor; PR: Peginterferon und Ribavirin; q8h: alle 8 Stunden; RA: randomly assigned (randomisiert); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGT: Response-gesteuerte Therapie; TE: therapieerfahren; TN: therapienaiv; TVR: Telaprevir; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, weitere Untersuchungen:
therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Studie	Intervention ^a
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir	
ION-1	LDV/SOF (90 mg/400 mg) Tablette 1-mal täglich für 12 Wochen
ION-3	Gruppe 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) Tablette 1-mal täglich für 12 Wochen Gruppe 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) Tablette 1-mal täglich für 8 Wochen
LONESTAR	Gruppe 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) Tablette 1-mal täglich für 8 Wochen Gruppe 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) Tablette 1-mal täglich für 12 Wochen
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PI	
Telaprevir + PEG + RBV	
ADVANCE	TVR + PEG2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG2a + RBV für 12 Wochen (Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 und 12) oder 36 Wochen (Patienten mit Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 oder 12): T12PR: TVR 750 mg q8h oral, PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
ILLUMINATE	Gruppe 1: T12PR24 (RA): TVR + PEG2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG2a + RBV für 12 Wochen (Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 und 12) Gruppe 3: T12PR48 (NRA): TVR + PEG2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG2a + RBV für 36 Wochen (Patienten mit Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 oder 12) jeweils TVR 750 mg q8h oral, PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
Marcellin 2011	TVR + PEG2a/b + RBV für 12 Wochen, dann PEG2a/b + RBV für 12 Wochen (Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 bis 20) oder 36 Wochen (Patienten mit Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4 bis 20): Gruppe 1: TVR 750 mg q8h oral, PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Gruppe 2: TVR 750 mg q8h oral, PEG2b 1,5 µg/kg/Woche s. c., RBV 800 bis 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 65 kg = 800 mg; ≥ 65 - ≤ 85 kg = 1000 mg; ≥ 85 kg = 1200 mg) Gruppe 3: TVR 1125 mg q12h oral, PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Gruppe 4: TVR 1125 mg q12h oral, PEG2b 1,5 µg/kg/Woche s. c., RBV 800 bis 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 65 kg = 800 mg; ≥ 65 - ≤ 85 kg = 1000 mg; ≥ 85 kg = 1200 mg)
OPTIMIZE	TVR + PEG2a + RBV für 12 Wochen, dann PEG2a + RBV für 24 Wochen (Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4) oder 48 Wochen (Patienten mit Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 4): Gruppe 1: TVR 1125 mg q12h oral, PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Gruppe 2: TVR 750 mg q8h oral, PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, weitere Untersuchungen:
therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV
(Fortsetzung)

Studie	Intervention ^a
Boceprevir + PEG + RBV	
Manns 2014	BOC + PEG2b + RBV für 4 Wochen, dann BOC + PEG2b + RBV für 24 Wochen (Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 8 und 24) oder 32 Wochen (Patienten mit Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 8 und Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 24) gefolgt von PEG2b + RBV für 12 Wochen: Gruppe 5: BOC 800 mg 3-mal täglich oral, PEG2b 1,5 µg/kg Körpergewicht 1-mal/Woche s. c., RBV 600 bis 1400 mg/Tag 2-mal täglich gewichtsabhängig
SPRINT-2	PEG2b + RBV für 4 Wochen, dann BOC + PEG2b + RBV für 24 Wochen (Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 8 bis 24 [Frühresponder]) oder BOC + PEG2b + RBV für 24 Wochen und darauffolgend PLC + PEG2b + RBV für 20 Wochen (Patienten mit Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 8 bzw. später und Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 24 [Spätresponder]): Gruppe 2: BOC 800 mg 3-mal täglich oral, PEG2b 1,5 µg/kg/Woche s. c., RBV 600 bis 1400 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: 40-50 kg = 600 mg/Tag, > 50 bis 65 kg = 800 mg/Tag, > 65 bis 80 kg = 100 mg/Tag, > 85 bis 105 kg = 1200 mg/Tag, > 105 bis 125 kg = 1400 mg/Tag)
a: In dieser Tabelle werden nur die für die Bewertung relevanten Arme dargestellt. BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; NRA: non-randomly assigned (nicht randomisiert); PEG: Peginterferon; PEG2a: Peginterferon alfa 2a; PEG2b: Peginterferon alfa 2b; PI: Proteaseinhibitor; PLC: Placebo; q8h: alle 8 Stunden; q12h: alle 12 Stunden; RA: randomly assigned (randomisiert); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TVR: Telaprevir; vs.: versus	

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Studie Studienarm	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Patienten mit Zirrhose n (%)	Genotyp [1 / unbekannt oder andere] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] ^a %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Therapie- abbrecher n (%)
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir								
ION-1 ^b								
LDV/SOF (12W)	214	52 (11)	41 / 59	34 (15,9)	99 / 1	21 / 79	87 / 11 / 1 ^c	2 (0,9 ^c)
ION-3								
LDV/SOF (8W)	215	53 (10)	40 / 60	0	100 / 0	16 / 84	76 / 21 / 3 ^c	0 (0)
LDV/SOF (12W)	216	53 (11)	41 / 59	0	100 / 0	20 / 80	77 / 19 / 3 ^c	5 (2,3 ^c)
LONESTAR (Kohorte 1)								
LDV/SOF (8W)	20	48 (11)	30 / 70	0	100 / 0	45 / 55	75 / 20 / 5	0 (0)
LDV/SOF (12W)	19	46 (12)	42,1 / 58	0	100 / 0	37 / 63	89 / 5 / 5	1 (5,3 ^c)
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PI + PEG + RBV								
Telaprevir + PEG + RBV								
ADVANCE ^b								
TVR + PEG2a + RBV (T12PR; 24 oder 48W)	363	47 (11)	41 / 59	21 (5,8) ^d	> 99 / < 1	23 / 77	90 / 7 / 3 ^c	95 (26,2 ^c)
ILLUMINATE ^b								
TVR + PEG2a + RBV (T12PR24 [RA]; 24W)	162	49 (9)	36 / 64	18 (11,1)	99 / 1	k. A. / 77	83 / 10 / 6	1 (0,6 ^c)
TVR + PEG2a + RBV (T12PR48 [NRA]; 48W)	118	50 (9)	41 / 53	12 (10,2)	99 / 1	k. A. / 92	73 / 17 / 10	39 (33,1 ^c)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie Studienarm	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Patienten mit Zirrhose n (%)	Genotyp [1 / unbekannt oder andere] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] ^a %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Therapie- abbrecher n (%)
Marcellin 2011 ^b								
TVR + PEG2a + RBV q8h (q8 alfa-2a)	40	47 ^e [23-63 ^f]	50 / 50	1 (2,5)	100 / 0	25 / 75	90 / 5 / 5 ^c	6 (15,0) ^c
TVR + PEG2b + RBV q8h (q8 alfa-2b)	42	46 ^e [20-65 ^f]	52 / 48	1 (2,4)	100 / 0	19 / 81	90 / 2 / 7 ^c	8 (19,0) ^c
TVR + PEG2a + RBV bid (q12 alfa-2a)	40	40 ^e [22-61 ^f]	48 / 52	0 (0)	100 / 0	18 / 82	90 / 3 / 8 ^c	8 (20,0) ^c
TVR + PEG2b + RBV bid (q12 alfa-2b)	39	49 ^e [19-63 ^f]	51 / 49	2 (5,1)	100 / 0	13 / 87	92 / 3 / 5 ^c	11 (28,2) ^c
OPTIMIZE ^b								
TVR + PEG2a + RBV (bid)	369	48 (11)	43 ^c / 57	54 (14,6 ^c)	99 / 1	15 / 85	90 / 5 / 4 ^c	k. A.
TVR + PEG2a + RBV (q8h)	371	48 (11)	37 ^c / 63	49 (13,2 ^c)	99 / 1	15 / 85	94 / 4 / 2 ^c	k. A.
Boceprevir+ PEG + RBV								
Manns 2014								
BOC + PEG2b + RBV (RGT)	66	52 ^e [20-65 ^f]	44 ^c / 56	0 (0)	100 / 0	k. A. / 74	79 / 18 / 3	k. A.
SPRINT-2								
BOC + PEG2b + RBV (RGT)	368	50 (9)	38 / 62	16 (4,3 ^c)	97 / 3	k. A. / 85	83 / 14 / 3 ^c	139 (37,8) ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

a: falls nicht anders angegeben

b: Für die relevante Teilpopulation der Patienten ohne Zirrhose gibt es keine Angaben. Da der Anteil der Patienten mit Zirrhose < 20 % ist, werden hier die Charakteristika für die Gesamtpopulation angegeben.

c: eigene Berechnung

d: Der pU stellt in Modul 4 abweichende Prozentangaben dar: 21 (7,1). Diese passen aber nicht zu den angegebenen 21 Patienten mit Zirrhose.

e: Median

f: Minimum-Maximum

bid: 2-mal täglich; CHC: chronische Hepatitis C; IU: Internationale Einheit; k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; NRA: nicht randomisiert (non-randomly assigned); PEG: Peginterferon; PEG2a: Peginterferon-alfa 2a; PI: Proteaseinhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; q8h: alle 8 Stunden; RA: randomisiert (randomly assigned); RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGT: Response gesteuerte Therapie; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; w: weiblich; W: Wochen

Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir

Zu Ledipasvir/Sofosbuvir werden die Studien ION-1, ION-3 und LONESTAR eingeschlossen. Die Studien ION-1 und ION-3 sind pivotale, randomisierte, offene Phase 3 Studien zur Zulassung von Ledipasvir/Sofosbuvir, die Studie LONESTAR ist eine offene, randomisierte Studie der Phase 2.

ION-1

In die Studie ION-1 wurden erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit (maximal 20 % der Gesamtpopulation) und ohne Zirrhose eingeschlossen, die zuvor noch keine Behandlung mit Interferon, Ribavirin oder anderen HCV-spezifischen direkt agierenden antiviralen Agenzien erhalten hatten. Die Patienten wurden für 12 oder 24 Wochen mit LDV/SOF oder mit LDV/SOF in Kombination mit RBV behandelt. Relevant für die Fragestellung 1a (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose) ist die Gruppe 3, in der die Patienten über 12 Wochen mit LDV/SOF behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation der Gruppe 3 sind dabei Patienten ohne Zirrhose.

ION-3

In die Studie ION-3 wurden erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 ohne Zirrhose eingeschlossen, die zuvor noch keine Behandlung mit Interferon, Ribavirin oder anderen Therapien gegen HCV erhalten hatten. Die Patienten wurden für 8 oder 12 Wochen mit LDV/SOF oder für 8 Wochen mit LDV/SOF in Kombination mit RBV behandelt. Relevant für die Fragestellung 1a (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose) sind die Gruppen 1 und 3, in der die Patienten über 12 bzw. 8 Wochen mit LDV/SOF behandelt wurden.

LONESTAR

In die Studie LONESTAR wurden sowohl terapienaive Patienten (Kohorte 1; keine vorherige Therapie mit Interferon, Ribavirin oder einer anderen Therapie gegen eine chronische HCV-Infektion) als auch therapieerfahrene Patienten (Kohorte 2; virologisches Versagen bei einem PI + PEG + RBV Regime) eingeschlossen. Dabei sollten die terapienaiven Patienten keine Zirrhose haben, bei den therapieerfahrenen Patienten durfte etwa die Hälfte der Patienten eine Zirrhose aufweisen. Die terapienaiven Patienten der Kohorte 1 wurden einer 8 oder 12-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF oder einer 8-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF in Kombination mit RBV zugeteilt. Für die Fragestellung 1a (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose) sind die Gruppen 1 und 3 der Kohorte 1 relevant.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie)**ADVANCE**

Die Studie ADVANCE ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen, die zuvor noch nicht gegen HCV behandelt worden waren. Die Patienten wurden in 3

Studienarmen mit 2 verschiedenen Telaprevir-Regimen oder Placebo, jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt. Relevant für die Fragestellung 1a (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose) ist der Studienarm T12PR, in dem die Patienten mit dem zulassungskonformen response-gesteuerten Therapieschema (RGT-Schema) einer Triple-Therapie mit Telaprevir (TVR + PEG + RBV) behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind dabei Patienten ohne Zirrhose.

ILLUMINATE

Die Studie ILLUMINATE ist eine randomisierte, offene Studie der Phase 3, in die erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen wurden, die zuvor noch nicht gegen HCV behandelt worden waren. In der Studie wurde das zulassungskonforme response-gesteuerte Therapieschema (RGT-Schema) einer Triple-Therapie mit Telaprevir (TVR + PEG + RBV) in der relevanten Patientenpopulation in 3 Studienarmen untersucht. Die Patienten wurden zunächst nicht randomisiert für 12 Wochen mit TVR + PEG + RBV und weitere 12 Wochen mit PEG + RBV behandelt. Patienten, die auf die Therapie ansprachen wurden randomisiert 2 Behandlungsarmen zugeteilt: Beendigung der Therapie oder weitere 24 Wochen PEG + RBV. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen wurden nicht randomisiert für weitere 24 Wochen mit PEG + RBV behandelt. Diesem Behandlungsarm wurden die Patienten zwar nicht randomisiert zugeteilt, die Zuteilung erfolgte aber aufgrund der Therapieergebnisse und nicht nach Wahl des Arztes oder des Patienten. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Studienarme T12PR24 (randomly assigned) und T12PR48 (non-randomly assigned). Die relevante Teilpopulation sind dabei Patienten ohne Zirrhose.

Marcellin 2001

Die Studie Marcellin 2011 ist eine randomisierte, offene Studie der Phase 2a. In die Studie wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC mit Genotyp 1 ohne Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden in 4 Armen zulassungskonform mit Telaprevir (2-mal täglich oder 3-mal täglich) jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin behandelt. Die Behandlungsdauer war response-gesteuert. Alle 4 Arme der Studie sind relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

OPTIMIZE

Die Studie OPTIMIZE ist eine randomisierte, offene Studie der Phase 3, in die erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen wurde, die zuvor noch nicht gegen HCV behandelt worden waren. Die Patienten wurden in 2 Armen jeweils mit einem zulassungskonformen response-gesteuerten Therapieschema einer Triple-Therapie mit Telaprevir (TVR [2-mal täglich oder 3-mal täglich] + PEG + RBV) behandelt. Beide Studienarme sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, die relevanten Teilpopulationen sind Patienten ohne Zirrhose.

Manns 2014

Die Studie Manns 2014 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 2. Es wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC mit Genotyp 1 ohne Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden in 4 Armen mit response-gesteuerten Therapieschemata einer Triple-Therapie mit MK-5172 (Grazoprevir) + PEG + RBV behandelt. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist der 5. Studienarm, in dem die Patienten mit einem zulassungskonformen response-gesteuerten Therapieschema einer Triple-Therapie mit Boceprevir (BOC + PEG + RBV) behandelt wurden.

SPRINT-2

Die Studie SPRINT-2 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3. In die Studie wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden in der Gruppe 1 über 48 Wochen mit einer dualen Therapie (PEG + RBV) behandelt, in der Gruppe 2 mit einem RGT-Schema einer Triple-Therapie mit Boceprevir (BOC + PEG + RBV) und in der Gruppe 3 mit einem fixen Therapie-Schema einer Triple-Therapie mit Boceprevir (BOC + PEG + RBV). Relevant für die Fragestellung 1a ist die Gruppe 2, die relevante Teilpopulation sind Patienten ohne Zirrhose.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Fixkombination von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. den Triple-Therapien mit Telaprevir oder Boceprevir in Kombination mit PEG + RBV. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir wurden die Patienten gemäß Zulassung über 8 oder 12 Wochen behandelt. In den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Patienten wesentlich länger behandelt: je nach Ansprechen auf die Behandlung 28 oder 48 Wochen mit BOC + PEG + RBV und 24 oder 48 Wochen mit TVR + PEG + RBV. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien etwa 30 Tage nachbeobachtet. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 40 Wochen. Das hat zur Folge, dass die vom pU präsentierten Effektschätzungen für UE und Mortalität auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen und die Daten zu diesen Endpunktkategorien insgesamt nicht abschließend interpretierbar sind. In Folge dessen werden keine Effektschätzungen dargestellt und auch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1a)

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.11.2.7.3):

- Mortalität
 - Todesfälle
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12 bzw. SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.11.2.7.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Vergleich Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	SVR12	SVR24	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UE	SUE	Abbruch wegen UE
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir							
ION-1	ja	ja	nein	ja ^a	ja	ja	ja
ION-3	ja	nein	ja	ja ^a	ja	ja	ja
LONESTAR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PI + PEG + RBV							
Telaprevir + PEG + RBV							
ADVANCE	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja
ILLUMINATE	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja
Marcellin 2011	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja
OPTIMIZE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
Boceprevir + PEG + RBV							
Manns 2014	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja
SPRINT-2	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja
a: gemessen mittels SF-36, CLDQ-HCV und FACIT-F CHC: chronische Hepatitis C; CLDQ-HV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SF-36: Short Form 36; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

2.3.2.2 Ergebnisse

Die folgenden Tabellen (Tabelle 12 und Tabelle 13) fassen die Ergebnisse zum historischen Vergleich Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose zusammen.

Dabei wurde auf die zusammenfassenden Analysen im Dossier des pU zurückgegriffen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Weitere Erläuterungen dazu sind in Abschnitt 2.11.2.7.3 zu finden.

Tabelle 12: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24) – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
					Responder	Non-Responder
LDV/SOF 8W vs. Triple-Therapie	235	221 (94,0) [94,0-95,0]	1843	1382 (75,0) [60,6-82,6]	1,25 [1,2; 1,31]; < 0,001	0,24 [0,14; 0,4]; < 0,001
LDV/SOF 8W vs. TVR + PEG + RBV			1440	1120 (77,8) [74,7-82,6]	1,21 [1,16; 1,26]; < 0,001	0,27 [0,16; 0,45]; < 0,001
LDV/SOF 8W vs. BOC + PEG + RBV			403	262 (65,0) [60,6-65,9]	1,45 [1,34; 1,56]; < 0,001	0,17 [0,1; 0,29]; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	415	405 (97,6) [94,7-99,4]	1843	1382 (75,0) [60,6-82,6]	1,3 [1,26; 1,34]; < 0,001	0,1 [0,05; 0,18]; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. TVR + PEG + RBV			1440	1120 (77,8) [74,7-82,6]	1,25 [1,22; 1,29]; < 0,001	0,11 [0,06; 0,2]; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. BOC + PEG + RBV			403	262 (65,0) [60,6-65,9]	1,5 [1,4; 1,62]; < 0,001	0,07 [0,04; 0,13]; < 0,001
a: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) bzw. exakter Fisher-Test (ab einer Gesamtfallzahl von 1000 Patienten)						
BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/ Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; vs.: versus; W: Wochen						

Tabelle 13: Ergebnisse für Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Endpunkt Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
LDV/SOF 8W vs. Triple-Therapie	235	0 (0) [0-0]	1610	3 (0,2) ^b [0-0,6]	n. b.
LDV/SOF 8W vs. TVR + PEG + RBV			1544	3 (0,2) [0-0,6]	
LDV/SOF 8W vs. BOC + PEG + RBV			66	0 (0) ^b [n. z.]	
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	449	0 (0) [0-0]	1610	3 (0,2) ^b [0-0,6]	n. b.
LDV/SOF 12W vs. TVR + PEG + RBV			1544	3 (0,2) [0-0,6]	
LDV/SOF 12W vs. BOC + PEG + RBV			66	0 (0) ^b [n. z.]	
UE					
LDV/SOF 8W vs. Triple-Therapie	235	156 (66,4) [45,0-68,4]	1978	1955 (98,8) [97,0-99,4]	n. b.
LDV/SOF 8W vs. TVR + PEG + RBV			1544	1526 (98,8) [98,2-99,4]	
LDV/SOF 8W vs. BOC + PEG + RBV			434	429 (98,8) [97,0-99,2]	
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	449	331 (73,7) [42,1-80,8]	1978	1955 (98,8) [97,0-99,4]	n. b.
LDV/SOF 12W vs. TVR + PEG + RBV			1544	1526 (98,8) [98,2-99,4]	
LDV/SOF 12W vs. BOC + PEG + RBV			434	429 (98,8) [97,0-99,2]	
SUE					
LDV/SOF 8W vs. Triple-Therapie	235	4 (1,7) [0-1,9]	1978	174 (8,8) [3,9-12,4]	n. b.
LDV/SOF 8W vs. TVR + PEG + RBV			1544	127 (8,2) [3,9-12,4]	
LDV/SOF 8W vs. BOC + PEG + RBV			434	47 (10,8) [7,6-11,4]	
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	449	7 (1,6) [0,5-5,3]	1978	174 (8,8) [3,9-12,4]	n. b.
LDV/SOF 12W vs. TVR + PEG + RBV			1544	127 (8,2) [3,9-12,4]	
LDV/SOF 12W vs. BOC + PEG + RBV			434	47 (10,8) [7,6-11,4]	

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse für Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunkt Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
Abbruch wegen UE					
LDV/SOF 8W vs. Triple-Therapie	235	0 (0) [0-0]	1238^c	116 (9,4)^c [4,6-13,6]	n. b.
LDV/SOF 8W vs. TVR + PEG + RBV			804 ^c	62 (7,7) ^c [4,6-9,9]	
LDV/SOF 8W vs. BOC + PEG + RBV			434	54 (12,4) [12,2-13,6]	
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	449	2 (0,4) [0-0,9]	1238^c	116 (9,4)^c [4,6-13,6]	n. b.
LDV/SOF 12W vs. TVR + PEG + RBV			804 ^c	62 (7,7) ^c [4,6-9,9]	
LDV/SOF 12W vs. BOC + PEG + RBV			434	54 (12,4) [12,2-13,6]	
a: Keine Darstellung von Effektschätzern, da die Endpunktkategorien aufgrund von unterschiedlichen langen Beobachtungszeiten in den beiden Gruppen (in der Vergleichsgruppe mehr als doppelt so lang) insgesamt nicht abschließend interpretierbar sind. b: In den Ergebnissen des pU wird die relevante Studie SPRINT-2, in der 1 von 368 Patienten verstorben ist, nicht berücksichtigt. c: eigene Berechnung (asymptotisch), da die Berechnungen des pU auf einer nicht adäquaten Datenbasis (siehe auch Abschnitt 2.11.2.7.3) beruhen BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. b.: nicht berechnet; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; PI: Protease-inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen					

Morbidität

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

Der Anteil der Patienten, die nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 24 bis 48-wöchigen Behandlung (RGT-Schema) mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden (siehe Abschnitt 2.11.2.2) und ist gleichermaßen gegenüber beiden Therapieregimen (Triple-Therapie mit TVR oder BOC) zu sehen. Die Tendenz zu

einem dramatischen Effekt zeigt sich bereits bei einer Behandlungsdauer von 8 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, ist aber bei diesem Vergleich nicht so deutlich ausgeprägt wie beim Vergleich von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab. Er leitet für den Endpunkt SVR zwar ebenfalls einen Zusatznutzen ab, die Wahrscheinlichkeit ist dabei aber unklar, da er sowohl einen Anhaltspunkt als auch einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Mortalität und Nebenwirkungen

Die Daten zur Mortalität und zu UE von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Die Daten geben aber kein Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

2.3.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine Subgruppenanalysen zum Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1a)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens anhand der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung dargestellt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LDV/SOF im Vergleich zu PI + PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Endpunktkategorie: schwerwiegende Folgekomplikationen: HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR)	
Daten zu UE und zur Mortalität nicht abschließend interpretierbar, es gibt jedoch kein Anzeichen für einen größeren Schaden durch LDV/SOF.	
CHC: chronische Hepatitis; HCC: hepatozelluläres Karzinom; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen	

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Aus den beobachteten Ereignissen zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ist aber kein Anzeichen dafür ersichtlich, dass durch eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein größerer Schaden entsteht als durch die Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für terapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1a)

ADVANCE

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Supplementary appendix to "Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection (N Engl J Med 2011; 364(25): 2405-2416)" [online]. 2011. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1012912/suppl_file/nejmoa1012912_appendix.pdf.

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.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of telaprevir in combination with Pegasys and Copegus in treatment-naïve subjects with genotype 1 hepatitis C virus (HCV): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00627926>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004720-20.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of telaprevir in combination with Pegasys and Copegus in treatment-naïve subjects with genotype 1 hepatitis C virus (HCV): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00627926>.

ILLUMINATE

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.

Vertex Pharmaceuticals. A randomized study of stopping treatment at 24 weeks or continuing treatment to 48 weeks in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C who achieve an extended rapid viral response (eRVR) while receiving telaprevir, peginterferon alfa2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003836-39>.

Vertex Pharmaceuticals. A study evaluating 24-week and 48-week telaprevir-based regimen in treatment naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C who achieve an extended rapid viral response: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.09.2013 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00758043>.

Vertex Pharmaceuticals. A study evaluating 24-week and 48-week telaprevir-based regimen in treatment naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C who achieve an extended rapid viral response: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.09.2013 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00758043>.

ION-1

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0102 (ION-1); final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0102; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0102; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=GS-US-337-0102>.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination (FDC) with and without ribavirin for the treatment of HCV: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.05.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701401>.

ION-3

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 8 weeks and sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination for 12 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0108 (ION-3); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 8 weeks and sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination for 12 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0108 (ION-3); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 8 weeks and sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination for 12 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0108 (ION-3); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 8 weeks and sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination for 12 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0108; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for the treatment of HCV (ION-3): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.03.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851330>.

LONESTAR

Gilead. A phase 2, randomized, open-label study of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin in subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0118 (LONESTAR); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Gilead. A phase 2, randomized, open-label study of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin in subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0118 (LONESTAR); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead. A phase 2, randomized, open-label study of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin in subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0118 (LONESTAR); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of LDV/SOF fixed-dose combination (FDC) $\pm$ ribavirin in HCV genotype 1 subjects: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.03.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01726517>.

Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2013; 383(9916): 515-523.

Manns 2014

Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. Gastroenterology 2014; 147(2): 366-76.e6.

Merck Sharp & Dohme. MK-5172 administered with peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C (MK-5172-003): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.09.2014 [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353911>.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, active-controlled dose-ranging estimation study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of different regimens of MK-5172 when administered concomitantly with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve and prior treatment failure to pegylated interferon and ribavirin patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, active-controlled dose-ranging estimation study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of different regimens of MK-5172 when administered concomitantly with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve and prior treatment failure to pegylated interferon and ribavirin patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000759-18>.

Marcellin 2011

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.

Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012; 61(10): 1473-1480.

Tibotec. An open-label study of telaprevir administered every 12 or 8 hours in combination with one of two pegylated interferons and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 chronic hepatitis C participants: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.06.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528528>.

Tibotec. An open-label study of telaprevir administered every 12 or 8 hours in combination with one of two pegylated interferons and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 chronic hepatitis C participants: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.06.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00528528>.

OPTIMIZE

Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2013; 146(3): 744-753.e3.

Janssen Infectious Diseases. A randomized, open-label, phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Janssen Infectious Diseases. VX-950-C211: a dosing regimen study (twice daily versus every 8 hours) of telaprevir in treatment-naïve participants with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.05.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01241760>.

Janssen Infectious Diseases. VX-950-C211: a dosing regimen study (twice daily versus every 8 hours) of telaprevir in treatment-naïve participants with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection; tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.05.2014 [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01241760>.

Tibotec. A randomized, open-label, phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021628-84>.

SPRINT-2

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1 (study P05216AM2)(COMPLETED)(SPRINT-2): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.06.2014 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705432>.

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.

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Supplementary appendix to "Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection (N Engl J Med 2011; 364(13): 1195-1206)" [online]. 2011 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1010494/suppl_file/nejmoa1010494_appendix.pdf.

Schering Plough Research Institute. A phase 3, safety and efficacy study of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005508-42>.

Schering-Plough Research Institute. A phase 3, safety and efficacy study of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1 [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1 (study P05216AM2)(COMPLETED)(SPRINT-2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.12.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00705432>.

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 Ledipasvir/Sofosbuvir (bis zum 06.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 05.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 02.10.2014)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.01.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose vor.

Historischer Vergleich

Der pU legt für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose einen historischen Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der dualen Therapie mit PEG + RBV vor. Der historische Vergleich besteht aus einzelnen Studienarmen aus 1 Studie zu Ledipasvir/Sofosbuvir und 9 Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 15 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 15: Studienpool – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV

Fragestellung Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir			
ION-1	ja	ja	nein
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PEG + RBV			
ADVANCE	nein	nein	ja
Bronowicki 2014	nein	nein	ja
COMMAND-1	nein	nein	ja
JUMP-C	nein	nein	ja
PROPEL	nein	nein	ja
QUEST-1	nein	nein	ja
QUEST-2	nein	nein	ja
SPRINT-1	nein	nein	ja
SPRINT-2	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs. versus			

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 16 und Tabelle 17 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Tabelle 18 zeigt die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir					
ION-1	RCT, offen, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose ^a	Gruppe 1: LDV/SOF (24W) (N = 217) Gruppe 2: LDV/SOF + RBV (24W) (N = 218) Gruppe 3: LDV/SOF (12W) (N = 217) Gruppe 4: LDV/SOF + RBV (12W) (N = 218) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 1 (n = 33) Gruppe 3 (n = 34)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 12 oder 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen	Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 09/2012–04/2014
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PEG + RBV					
ADVANCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose ^c	Gruppe 1 (T12PR): TVR + PEG2a + RBV (RGT) (N = 365) Gruppe 2 (T8PR): TVR + PEG2a + RBV (N = 365) Gruppe 3 (PR): Placebo + PEG2a + RBV (N = 365) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 3 (n = 21)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24, 48 oder 60 Wochen	Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Polen, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 03/2008–05/2010
Bronowicki 2014	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit oder ohne Zirrhose ^d	Gruppe 1: Asunaprevir + PEG2a + RBV (N = 177) Gruppe 2: Placebo + PEG2a + RBV (N = 61) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 2 (n = 9)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Argentinien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 01/2011–10/2012

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
COMMAND-1	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit oder ohne Zirrhose ^d	Gruppe 1: Daclatasvir + PEG2a + RBV (N = 159) Gruppe 2: Daclatasvir + PEG2a + RBV (N = 158) Gruppe 3: Placebo + PEG2a + RBV (N = 78) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 3 (n = 8)	Screening: k. A. Behandlung: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 oder 48 Wochen	Australien, Ägypten, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Schweden, USA 07/2010–08/2012
JUMP-C	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase IIb	Therapienaive Erwachsene mit CHC mit Genotyp 1 oder 4 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1 (A): MCB + PEG2a + RBV (RTG, 24 oder 48W) (N = 81) Gruppe 2 (B): Placebo + PEG2a + RBV (48W) (N = 85) ^e Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 2 (n = 23)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 oder 48 Wochen	Kanada, USA 01/2010–10/2011
PROPEL	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC mit Genotyp 1 oder 4 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1 (A): MCB + PEG2a + RBV (N = 85) Gruppe 2 (B): MCB + PEG2a + RBV (N = 84) Gruppe 3 (C): MCB + PEG2a + RBV (N = 85) Gruppe 4 (D): MCB + PEG2a + RBV (N = 85) Gruppe 5 (E): Placebo + PEG2a + RBV (N = 85) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 5 (n = 19)	Screening: k. A. Behandlungsdauer: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Österreich, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 03/2009–06/2011
QUEST-1 ^f	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC mit Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1: Simeprevir + PEG2a + RBV (RGT, 24 oder 48W) (N = 264) Gruppe 2: Placebo + PEG2a + RBV (48W) (N = 130) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 2 (n = 17)	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsdauer: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: bis 24 Wochen	Australien, Deutschland, Italien, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Rumänien, Russland, Spanien, Ukraine, USA, Vereinigtes Königreich 01/2011–01/2013

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
QUEST-2 ^g	RCT, doppel-blind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC mit Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1: Simeprevir + PEG2a oder PEG2b + RBV (RGT, 24 oder 48W) (N = 257) Gruppe 2: Placebo + PEG2a oder PEG2b + RBV (48W) (N = 134) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 2 (n = 15)	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsdauer: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 oder 48 Wochen	Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Slowakei, Spanien, Türkei, USA 01/2011–02/2013
SPRINT-1 ^h	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC mit Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Part 1: Gruppe 1 (PR48): PEG2b + RBV ($\pm$ BOC ⁱ) (48W) (N = 104) Gruppe 2 (PR4/PRB24): PEG2b + RBV + BOC (24W) (N = 103) Gruppe 3 (PR4/PRB44): PEG2b + RBV + BOC (44W) (N = 103) Gruppe 4 (PRB28): PEG2b + RBV + BOC (28W) (N = 107) Gruppe 5 (PRB48): PEG2b + RBV + BOC (48W) (N = 103) Part 2: Gruppe 6 (PRB48): PEG2b + RBV + BOC (48W) (N = 16) Gruppe 7 (Low-dose PRB48): PEG2b + RBV + BOC (48W) (N = 59) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 1 (n = 8)	Screening: k. A. Behandlung: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Europa, Kanada, USA 01/2007–08/2008

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
SPRINT-2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	Gruppe 1: PEG2b + RBV (48W) (N = 364) Gruppe 2: BOC + PEG2b + RBV (RGT, 28W) (N = 368) Gruppe 3: BOC + PEG2b + RBV (48W) (N = 366) Davon relevante Teilpopulation ^b : Gruppe 1 (n = 13)	Screening: k. A. Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 oder 44 Wochen	Argentinien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, USA. 08/2008–05/2010
a: Bis zu 20 % der eingeschlossenen Studienpopulation konnten eine nachgewiesene Zirrhose haben. b: therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose c: stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b und Ausgangsviruslast < 800 000 IU/ml oder ≥ 800 000 IU/ml d: Die Anzahl der Patienten mit Genotyp 4 und kompensierter Zirrhose (nur Genotyp 1) war begrenzt mit 10 %. e: nur Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen f: 1 zusätzlicher Patient wurde randomisiert ohne Angabe der Gruppe. g: 2 zusätzliche Patienten wurden randomisiert ohne Angabe der Gruppe. h: 3 zusätzliche Patienten wurden randomisiert, aber nicht behandelt. Keine Angaben zur Gruppenzugehörigkeit. i: 36 Patienten wurden nach Woche 24 mit der Triple-Therapie BOC + PEG2b + RBV für weitere 24 Wochen behandelt. BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; IU: internationale Einheit; k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MCB: Mericitabin; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Subpopulation; PEG: Peginterferon alfa; PEG2a: Peginterferon alfa-2a; PEG2b: Peginterferon alfa-2b; PR: Peginterferon und Ribavirin; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGT: Response gesteuerte Therapie; TVR: Telaprevir; vs.: versus; W: Wochen					

Tabelle 17: Charakterisierung der Interventionen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV

Studie	Intervention ^a
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir	
ION-1	Gruppe 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) Tablette 1-mal täglich für 24 Wochen Gruppe 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) Tablette 1-mal täglich für 12 Wochen
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PEG + RBV	
ADVANCE	PEG2a + RBV für 48 Wochen (+ Placebo in den ersten 12 Wochen): PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
Bronowicki 2014	PEG2a + RBV für 24 Wochen (+ Placebo), dann PEG2a + RBV für weitere 24 Wochen: PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 bis 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
COMMAND-1	PEG2a + RBV für 24 Wochen (+ Placebo), dann PEG2a + RBV für weitere 24 Wochen: PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
JUMP-C	PEG2a + RBV für 48 Wochen (+ Placebo in den ersten 24 Wochen): PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
PROPEL	PEG2a + RBV für 48 Wochen (+ Placebo in den ersten 12 Wochen): PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
QUEST-1	PEG2a + RBV für 12 Wochen (+ Placebo); dann PEG2a + RBV für weitere 36 Wochen: PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)
QUEST-2	PEG2a + RBV oder PEG2b + RBV für 12 Wochen (+ Placebo); dann PEG2a + RBV oder PEG2b + RBV für 12 Wochen (Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 12) oder 36 Wochen (Patienten mit Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 12): PEG2a 180 µg 1-mal/Woche s. c., RBV 1000 oder 1200 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg, ≥ 75 kg = 1200 mg) oder PEG2b 1,5 µg/kg 1-mal/Woche s. c., RBV 800 bis 1400 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: ≤ 65 kg = 800 mg, 66–80 kg = 1000 mg, 81–105 kg = 1200 mg, > 105 kg = 1400 mg) ^b
SPRINT-1	PEG2b + RBV für 24 Wochen, dann PEG2b + RBV für 24 Wochen (Patienten mit Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 24) oder BOC + PEG2b + RBV für 24 Wochen (Patienten mit Nachweisbarkeit von HCV-RNA in Woche 24) ^c : PEG2b 1,5 µg/kg 1-mal/Woche s. c., RBV 800 bis 1400 mg/Tag oral (gewichtsabhängig: ≤ 65 kg = 800 mg, 66–80 kg = 1000 mg, 81–105 kg = 1200 mg, > 105 kg = 1400 mg), BOC 800 mg 3-mal täglich oral
SPRINT-2	PEG2b + RBV für 4 Wochen Einleitungsphase, dann PEG2b + RBV (+ Placebo) für 44 Wochen: PEG2b 1,5 µg/kg 1-mal/Woche s. c., RBV 600 bis 1400 mg/Tag oral gewichtsabhängig
a: In dieser Tabelle werden nur die für die Bewertung relevanten Arme dargestellt. b: Laut Fachinformation beträgt die Dosis für 65 kg Körpergewicht 1000 mg. c: 36 von 104 Patienten (34,6 %) wurden mit BOC + PEG2b + RBV behandelt. BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; PEG2a: Peginterferon alfa-2a; PEG2b: Peginterferon alfa-2b; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus	

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV

Studie Studienarm Population	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Patienten mit Zirrhose n (%)	Genotyp [1 / unbekannt oder andere] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] ^a %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Therapie- abbrecher n (%)
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir								
ION-1								
LDV/SOF (12W)								
Gesamter Studienarm	214	52 (11)	41 / 59	34 (15,9)	99 / 1	21 / 79	87 / 11 / 1 ^b	2 (0,9 ^b)
Relevante Teilpopulation	34	k. A.	k. A.	34 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
LDV/SOF (24W)								
Gesamter Studienarm	217	53 (10)	36 / 64	33 (15,2)	99 / 1	23 / 77	82 / 15 / 4 ^b	9 (4,1 ^b)
Relevante Teilpopulation	33	k. A.	k. A.	33 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PEG + RBV								
ADVANCE								
PEG2a + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	361	47 (10)	42 / 58	21 (5,8)	99 / 1	k. A. / 77	88 / 8 / 4 ^b	159 (44,0 ^b)
Relevante Teilpopulation	21	k. A.	k. A.	21 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Bronowicki 2014								
PEG2a + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	61	48 (k. A.)	31 ^b / 69	9 (14,8)	89 / 11 ^c	k. A.	77 / 11 / 11	20 ^b (32,8)
Relevante Teilpopulation	9	k. A.	k. A.	9 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
COMMAND-1								
PEG2a + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	78	51 [25-66] ^d	29 ^b / 71	8 (10,3)	92 / 8 ^c	k. A. / 78	77 / 12 / 12	41 (52,6 ^b)
Relevante Teilpopulation	8	k. A.	k. A.	8 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie Studienarm Population	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Patienten mit Zirrhose n (%)	Genotyp [1 / unbekannt oder andere] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] ^a %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Therapie- abbrecher n (%)
JUMP-C								
PEG2a + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	85	48 (10)	21 ^b / 79	23 (27,1)	100 / 0	16 ^b / 84	81 / 9 / 9	44 (51,8 ^b)
Relevante Teilpopulation	23	k. A	k. A	23 (100)	k. A	k. A	k. A	k. A
PROPEL								
PEG2a + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	84	48 [22-65 ^e]	39 ^b / 61	19 (22,6 ^b)	92 ^b / 8 ^c	21 ^b / 79	89 / 4 / 7	31 (36,9 ^b)
Relevante Teilpopulation	19	k. A	k. A	19 (100)	k. A	k. A	k. A	k. A
QUEST-1								
PEG2a + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	130	46 (11)	44 / 56	17 (13,1 ^{b,f})	100 / 0	26 / 74	94 / 3 / 3	102 (78,5 ^b)
Relevante Teilpopulation	17	k. A	k. A	17 (100)	k. A	k. A	k. A	k. A
QUEST-2								
PEG2a + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	134	46 (12)	43 / 57	15 (11,2 ^b)	98 / 2	27 / 73	92 / 7 / 1	k. A.
Relevante Teilpopulation	15	k. A	k. A	15 (100)	k. A	k. A	k. A	k. A

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie Studienarm Population	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Patienten mit Zirrhose n (%)	Genotyp [1 / unbekannt oder andere] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] ^a %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Therapie- abbrecher n (%)
SPRINT-1								
PEG2b + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	104	48 (7)	33 / 67	8 (7,7 ^b)	100 / 0	k. A / 90 ^g	80 / 15 / 5 ^b	52 (50,0 ^b)
Relevante Teilpopulation	8	k. A	k. A	8 (100)	k. A	k. A	k. A	k. A
SPRINT-2								
PEG2b + RBV (48W)								
Gesamter Studienarm	363	49 (10)	43 ^b / 57	13 (3,6 ^b)	96 / 4	k. A. / 85	82 / 14 / 4 ^b	204 (56,2 ^b)
Relevante Teilpopulation	13	k. A	k. A	13 (100)	k. A	k. A	k. A	k. A
a: falls nicht anders angegeben b: eigene Berechnung c: Patienten mit Genotyp 4 d: Median (Minimum-Maximum) e: Minimum-Maximum f: abweichende Angaben in Dossierbewertung A14-18 Simeprevir: 12 % g: < 600 000 / ≥ 600 000 IU/ml CHC: chronische Hepatitis C; IU: internationale Einheit; k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PEG: Peginterferon alfa; PEG2a: Peginterferon-alfa 2a; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; vs.: versus; w: weiblich								

Studien zu LDV/SOF

Zu Ledipasvir/Sofosbuvir wird die Studie ION-1 eingeschlossen.

ION-1

Die Studie ION-1 ist eine pivotale, randomisierte, offene Phase 3 Studie zur Zulassung von Ledipasvir/Sofosbuvir. In die Studie ION-1 wurden erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit (maximal 20 % der Gesamtpopulation) und ohne Zirrhose eingeschlossen, die zuvor noch keine Behandlung mit Interferon, Ribavirin oder anderen HCV-spezifischen direkt agierenden antiviralen Agenzien erhalten hatten. Die Patienten wurden einer 12- oder 24-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF oder mit LDV/SOF in Kombination mit RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) sind die Gruppen 1 und 3, in der die Patienten über 12 bzw. 24 Wochen mit LDV/SOF behandelt wurden. Die relevanten Teilpopulationen sind Patienten ohne Zirrhose (Gruppe 1: 33 von 217 Patienten, 15,2 %; Gruppe 3: 34 von 214 Patienten, 15,9 %).

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Duale Therapie, PEG + RBV)**ADVANCE**

Die Studie ADVANCE ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen, die zuvor noch nicht gegen HCV behandelt worden waren. Die Patienten wurden in 3 Studienarmen mit 2 verschiedenen Telaprevir-Regimen oder Placebo, jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt. für die Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) ist der Studienarm PR48, in dem die Patienten über 48 Wochen mit PEG + RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind dabei Patienten mit Zirrhose (21 von 361 Patienten, 5,8 %).

Bronowicki 2014

Die Studie Bronowicki 2014 ist eine randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit CHC mit den Genotypen 1 oder 4. Maximal 10 % der Patienten mit Genotyp 1 konnten eine Zirrhose haben. Der Anteil der Patienten mit Genotyp 4 wurde ebenfalls auf 10 % beschränkt. Die Patienten wurden mit Asunaprevir oder Placebo jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt. Relevant für die Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit PEG + RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit Zirrhose (9 von 61 Patienten, 14,8 %).

COMMAND-1

Die Studie COMMAND-1 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase 2b. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit CHC mit den Genotypen 1 oder 4. Maximal 10 % der Patienten mit Genotyp 1 konnten eine Zirrhose haben. Der Anteil der Patienten mit Genotyp 4 wurde ebenfalls auf 10 % beschränkt.

Die Patienten wurden entweder mit Daclatasvir (2 Dosierungen) oder Placebo jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt. Relevant für die Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit PEG + RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit Zirrhose (8 von 78 Patienten, 10,3 %).

JUMP-C

Die Studie JUMP-C ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 2b. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit CHC mit den Genotypen 1 oder 4. Die Patienten wurden entweder mit Mericitabin oder Placebo jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt. Relevant für die Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit PEG + RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. In diesem Studienarm waren keine Patienten mit Genotyp 4. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit Genotyp 1 und Zirrhose (23 von 85 Patienten, 27,1 %).

PROPEL

Die Studie PROPEL ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 2b. In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene therapienaive Patienten mit CHC mit den Genotypen 1 oder 4. Die Patienten wurden in 4 Studienarmen mit verschiedenen Therapie-Regimen mit Mericitabin in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt. Relevant für die Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) ist der 5. Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit PEG + RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose in diesem Studienarm betrug 23 % (19 von 84 Patienten). Der Anteil an Patienten mit Genotyp 4 unter den Patienten mit Zirrhose ist unklar. Insgesamt waren in diesem Studienarm jedoch nur 8 % der Patienten (7 von 84 Patienten) mit Genotyp 4 infiziert.

QUEST-1

Die Studie QUEST-1 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase 3. Es wurden erwachsene therapienaive Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden einer Behandlung mit Simeprevir oder Placebo jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin zugeteilt. Relevant für die Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit PEG + RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit Zirrhose (17 von 130 Patienten, 13,1 %).

QUEST-2

Die Studie QUEST-2 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase 3. Es wurden erwachsene therapienaive Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und

ohne Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden einer Behandlung mit Simeprevir oder Placebo jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin oder Peginterferon alfa-2b und Ribavirin zugeteilt. Relevant für die Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) ist der Placebo-Studienarm, in dem die Patienten über 48 Wochen mit PEG + RBV zusätzlich zu Placebo behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit Zirrhose (15 von 134 Patienten, 11,2 %).

SPRINT-1

Die Studie SPRINT-1 ist eine randomisierte, offene Studie der Phase 2. In die Studie wurden erwachsene, terapienaive Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen. Die Studie bestand aus 2 Teilen: Im ersten Teil wurden 2 Behandlungsdauern (28 bzw. 48 Wochen) untersucht, mit bzw. ohne eine 4-wöchige Einführungsphase mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin, gefolgt von 24 bzw. 44 Wochen Triple-Therapie (BOC + PEG2b + RBV). Im zweiten Teil der Studie wurden die Patienten jeweils über 48 Wochen mit BOC + PEG2b + RBV behandelt, dabei in einem Arm mit der Standarddosierung von Ribavirin und im anderen Arm mit einer niedrigen Ribavirin-Dosis. Relevant für die Fragestellung 1b ist der Kontrollarm des ersten Teils, in dem die Patienten über 48 Wochen mit einer dualen Therapie (PEG + RBV) behandelt wurden. Die relevante Teilpopulation sind Patienten mit Zirrhose (8 von 104 Patienten, 7,7 %).

SPRINT-2

Die Studie SPRINT-2 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3. In die Studie wurden erwachsene, terapienaive Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen. Die Patienten wurden in der Gruppe 1 über 48 Wochen mit einer dualen Therapie (PEG + RBV) behandelt, in der Gruppe 2 mit einem RGT-Schema einer Triple-Therapie mit Boceprevir (BOC + PEG + RBV) und in der Gruppe 3 mit einem fixen Therapie-Schema einer Triple-Therapie mit Boceprevir (BOC + PEG + RBV). Relevant für die Fragestellung 1b ist die Gruppe 1, die relevante Teilpopulation sind Patienten mit Zirrhose (13 von 363 Patienten, 3,6 %).

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Fixkombination von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. der dualen Therapie mit PEG + RBV. In den Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir wurden die Patienten gemäß Zulassung über 12 oder 24 Wochen behandelt. In den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Patienten über 48 Wochen behandelt. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien etwa 30 Tage nachbeobachtet. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 24 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen. Das hat zur Folge, dass Effektschätzungen für UE und Mortalität auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen und die Daten zu diesen Endpunktkategorien insgesamt nicht abschließend interpretierbar sind. In Folge dessen

werden keine Effektschätzungen für die Nutzenbewertung herangezogen, allerdings hat der pU auch keine Effektschätzer für die interessierende Teilpopulation dargestellt.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1b)

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.11.2.7.3):

- Mortalität
 - Todesfälle
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12 bzw. SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.11.2.7.3).

Tabelle 19 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 19: Matrix der Endpunkte – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV

Vergleich Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	SVR12	SVR24	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UE	SUE	Abbruch wegen UE
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir							
ION-1	ja	ja	nein	nein ^{a,b}	nein	nein	nein
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PEG + RBV							
ADVANCE	nein ^b	nein	ja	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
Bronowicki 2014	ja ^c	nein	ja	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
COMMAND-1	ja ^c	nein	ja	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
JUMP-C	nein	nein	ja	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
PROPEL	ja ^c	nein	ja	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
QUEST-1	ja ^c	ja	nein	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
QUEST-2	ja ^c	ja	nein	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
SPRINT-1	nein	nein	ja	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
SPRINT-2	nein ^b	nein	ja	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
a: gemessen mittels SF-36, CLDQ-HV und FACIT-F b: Auswertung nur für die gesamte Studienpopulation c: Im gesamten Studienarm waren keine Todesfälle aufgetreten. CHC: chronische Hepatitis C; CLDQ-HV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24 dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. versus							

2.4.2.2 Ergebnisse

Die folgenden Tabellen (Tabelle 20 und Tabelle 21) fassen die Ergebnisse zum historischen Vergleich Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber einer dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose zusammen.

Dabei wurde auf die zusammenfassenden Analysen im Dossier des pU zurückgegriffen. Da im Dossier für die relevanten Teilpopulationen keine Auswertungen zu Mortalität und Nebenwirkungen vorlagen, werden nur ergänzend die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studienarme dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Weitere Erläuterungen dazu sind in Abschnitt 2.11.2.7.3 zu finden.

Tabelle 20: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24) – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV

Vergleich	LDV/SOF		PEG + RBV		LDV/SOF vs. PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
					Responder	Non-Responder
LDV/SOF 12W vs. PEG + RBV	34	32 (94,1) [n. z.]	133	46 (34,6) [21,7-47,4]	2,72 [2,12; 3,49]; < 0,001	0,09 [0,02; 0,35]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. PEG + RBV	33	32 (97,0) [n. z.]	133	46 (34,6) [21,7-47,4]	2,8 [2,2; 3,57]; < 0,001	0,05 [0,01; 0,32]; < 0,001

a: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3])
 CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24 dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; vs.: versus; W: Wochen.

Tabelle 21: Ergebnisse für Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, weitere Untersuchungen: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PEG + RBV (Daten des pU aus Modul 4 des Dossiers)

Endpunkt Vergleich	LDV/SOF		PEG + RBV		LDV/SOF vs. PEG + RBV
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität ^b					
LDV/SOF 24W vs. PEG + RBV					
Gesamter Studienarm	217	0 (0) [n. z.]	848	1 (0,1) [0-0,3]	
relevante Teilpopulation	33	0 (0) [n. z.]	133	k. A.	k. A.
UE ^b					
LDV/SOF 24W vs. PEG + RBV					
Gesamter Studienarm	217	178 (82,0) [n. z.]	1237	1210 (97,8) [93,4-100]	
relevante Teilpopulation	33	k. A.	133	k. A.	
SUE ^b					
LDV/SOF 24W vs. PEG + RBV					
Gesamter Studienarm	217	18 (8,3) [n. z.]	1400	100 (7,1) [3,5-8,5]	
relevante Teilpopulation	33	k. A.	133	k. A.	k. A.
Abbruch wegen UE ^b					
LDV/SOF 24W vs. PEG + RBV					
Gesamter Studienarm	217	4 (1,8) [n. z.]	1400	126 (9,0) [0,7-15,7]	
relevante Teilpopulation	33	k. A.	133	k. A.	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Keine verwertbaren Daten ^c		
a: Daten nur für Gesamtpopulation vorhanden, Anteil der Patienten mit Zirrhose in allen Studien zwischen 3,6 % und 27,1 % (insgesamt 33 Patienten für LDV/SOF und 133 Patienten für die zweckmäßige Vergleichstherapie)					
b: Daten des pU aus Modul 4 des Dossiers					
c: keine verwertbaren Daten für die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden					
CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen.					

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

Der Anteil der Patienten, die nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 48-wöchigen Behandlung mit der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden (siehe Abschnitt 2.11.2.2). Auch bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt sich bereits ein dramatischer Effekt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anteil der Patienten mit einem SVR ist aber bei dieser Behandlungsdauer mit 94,1 % nicht so hoch wie bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Mortalität und Nebenwirkungen

Die Daten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen sind für Fragestellung 1b nicht abschließend interpretierbar. Der pU stellt für Ledipasvir/Sofosbuvir und die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils Daten der Gesamtpopulation der Studienarme dar. Der Anteil der relevanten Teilpopulation (Patienten mit Zirrhose) liegt aber in den Studienarmen lediglich zwischen 3,6 % und 27,1 %. Daher kann die Gesamtpopulation nicht zur Bewertung der Mortalität und der Nebenwirkungen herangezogen werden. Der pU hat keine Anstrengungen unternommen, für die relevante Teilpopulation Daten zusammenzustellen. Darüber hinaus ist die Beobachtungsdauer mit 12 bis 24 Wochen gegenüber 48 Wochen bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie sehr unterschiedlich. Die Daten des pU zur Mortalität und zu Nebenwirkungen werden in Tabelle 21 daher lediglich ergänzend dargestellt. Abbrüche wegen UE treten in der Gesamtpopulation unter Ledipasvir/Sofosbuvir seltener auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei SUE ist der Ereignisanteil bei Ledipasvir/ Sofosbuvir jedoch höher als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie, obwohl durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern eine Verzerrung zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir (die Beobachtungsdauer der Vergleichstherapie war wesentlich länger) vorliegt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist ein höherer Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht auszuschließen.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

2.4.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine Subgruppenanalysen zum Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1b)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens anhand der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung dargestellt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 22 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 22: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LDV/SOF im Vergleich zu PEG + RBV (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Endpunktkategorie: schwerwiegende Folgekomplikationen: HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR)	
Daten zu UE und zur Mortalität sind nicht abschließend interpretierbar, ein Schaden durch LDV/SOF kann nicht ausgeschlossen werden.	
CHC: chronische Hepatitis; HCC: hepatozelluläres Karzinom; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen	

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund des geringen Anteils der relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation der Studienarme (3,6 % bis 27,1 %) und der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Ein höherer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir kann nicht ausgeschlossen werden. Dies stellt den positiven Effekt von Ledipasvir/Sofosbuvir im SVR potenziell in Frage.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1b)

ADVANCE

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Supplementary appendix to "Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection (N Engl J Med 2011; 364(25): 2405-2416)" [online]. 2011. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoA1012912/suppl_file/nejmoa1012912_appendix.pdf.

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.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of 2 dose regimens of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004720-20.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of telaprevir in combination with Pegasys and Copegus in treatment-naive subjects with genotype 1 hepatitis C virus (HCV): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00627926>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of telaprevir in combination with Pegasys and Copegus in treatment-naive subjects with genotype 1 hepatitis C virus (HCV): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.07.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00627926>.

Bronowicki 2014

Bristol-Myers Squibb. A phase 2a/2b study of BMS-650032 in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naïve subjects with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis c infection: revised protocol 05, incorporating protocol amendments 03, 05, 06, 07 and 08.+ pharmacogenetics blood sample protocol amendment 01 (v2.0, dated 12-Nov-2009) [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 2a/2b study of BMS-650032 in combination with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in treatment-naïve subjects with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013652-69>.

Bristol-Myers Squibb. Study of BMS-650032 with peginterferon alfa-2a plus ribavirin: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.06.2013 [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01030432>.

Bronowicki JP, Ratzu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. J Hepatol 2014; 61(6): 1220-1227.

COMMAND-1

Bristol-Myers Squibb. A phase 2b study of BMS-790052 in combination with peg-interferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018295-24>.

Bristol-Myers Squibb. A phase 2b study of BMS-790052 in combination with peg-interferon alfa-2a and ribavirin in treatment naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 1 and 4 infection: revised protocol number 03, incorporating amendments 03, 04 and 05+ pharmacogenetics blood sample amendment number 01; site specific (version 1.0, dated 16-Apr-10) [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Bristol-Myers Squibb. Study of BMS-790052 add-on to standard of care in treatment naïve subjects (HEPCAT): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.05.2013 [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01125189>.

Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. Gut 30.07.2014 [Epub ahead of print].

ION-1

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0102 (ION-1); final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0102; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0102; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=GS-US-337-0102>.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination (FDC) with and without ribavirin for the treatment of HCV: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.05.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01701401>.

JUMP-C

Hoffmann-La Roche. A study of RO5024048 in combination with Pegasys (peginterferon alfa-2a) and Copegus (ribavirin) in patients with chronic hepatitis C genotype 1 or 4: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.09.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01057667>.

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.

PROPEL

Hoffmann-La Roche. A randomized, double-blinded, multicenter, dose and duration finding study to evaluate the sustained virologic response of the HCV polymerase inhibitor Prodrug (RO5024048) in combination with Pegasys and Copegus versus the currently approved combination of Pegasys and Copegus in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 or 4 virus infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=NV20536>.

Hoffmann-La Roche. A study of RO5024048 in combination with Pegasys and Copegus in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C, genotype 1 or 4: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.09.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00869661>.

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.

QUEST-1

Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014; 384(9941): 403-413.

Janssen R&D Ireland. An efficacy, safety, and tolerability study of TMC435 in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients (QUEST-1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.05.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01289782>.

Janssen R&D Ireland. An efficacy, safety, and tolerability study of TMC435 in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients (QUEST-1): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.05.2014 [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01289782>.

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020444-36>.

Janssen-Cilag International. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

QUEST-2

Janssen R&D Ireland. An efficacy, safety, and tolerability study of TMC435 in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected participants (QUEST-2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.06.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01290679>.

Janssen R&D Ireland. An efficacy, safety, and tolerability study of TMC435 in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected participants (QUEST-2): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.06.2014 [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01290679>.

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alpha-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) or peginterferon alpha-2b (PegIntron) and ribavirin (Rebetol) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2014; 384(9941): 414-426.

Tibotec Pharmaceuticals. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) or peginterferon α -2b (PegIntron) and ribavirin (Rebetol) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021174-11>.

SPRINT-1

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.

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of SCH 503034 in previously untreated subjects with chronic hepatitis C infected with genotype 1 (study P03523): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2014 [Zugriff: 14.01.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423670>.

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of SCH 503034 in previously untreated subjects with chronic hepatitis C infected with genotype 1 (study P03523): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2014 [Zugriff: 07.01.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00423670>.

Schering Plough Research Institute. A safety and efficacy study of sch 503034 in previously untreated subjects with chronic hepatitis C infected with genotype 1 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002543-92>.

Schering-Plough Research Institute. A safety and efficacy study of SCH 503034 in previously untreated subjects with chronic hepatitis C infected with genotype 1 [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

SPRINT-2

Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol 2012; 58(3): 479-487.

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1 (study P05216AM2)(COMPLETED)(SPRINT-2): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.12.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00705432>.

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1 (study P05216AM2)(COMPLETED)(SPRINT-2): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.06.2014 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705432>.

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.

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Supplementary appendix to "Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection (N Engl J Med 2011; 364(13): 1195-1206)" [online]. 2011 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1010494/suppl_file/nejmoa1010494_appendix.pdf.

Schering Plough Research Institute. A phase 3, safety and efficacy study of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005508-42>.

Schering-Plough Research Institute. A phase 3, safety and efficacy study of boceprevir in previously untreated subjects with chronic hepatitis C genotype 1 [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

2.5 Fragestellung 1c: CHC Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1c)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ledipasvir/Sofosbuvir (bis zum 06.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 05.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 02.10.2014)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 07.01.2015)

Für den historischen Vergleich ergeben sich Abweichungen zum Studienpool des pU, die unten benannt werden.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 vor.

Historischer Vergleich

Der pU legt für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 einen historischen Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit Proteaseinhibitor (Telaprevir bzw. Boceprevir) + PEG + RBV vor. Der historische Vergleich besteht aus einzelnen Studienarmen aus 4 Studien zu LDV/SOF und 4 Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studie GS-US-337-0113 schließt der pU auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht ein, obwohl die Einschlusskriterien erfüllt sind. Die Ergebnisse der Studie werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Der pU schließt eine weitere potenziell relevante Studie ein (GS-US-337-0121). Die Relevanz dieser Studie ist allerdings auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht abschließend zu klären und die Studie insgesamt nicht bewertbar, da weder ein Studienbericht noch eine Vollpublikation noch ein

ausführlicher Registerbericht vorliegt. Die Studie wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Weitere Erläuterungen sind in Abschnitt 2.11.2.3.2.1 zu finden

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 23 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 23: Studienpool – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir			
ELECTRON (Part 6)	ja	ja	nein
GS-US-337-0113 (Japan)	ja	ja	nein
LONESTAR	ja	ja	nein
ION-2	ja	ja	nein
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PI + PEG + RBV			
Telaprevir + PEG + RBV			
ATTAIN	nein	nein	ja
REALIZE	nein	nein	ja
Boceprevir + PEG + RBV			
RESPOND-2	nein	nein	ja
Flamm 2013	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PI: Proteaseinhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; vs.: versus			

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 24 und Tabelle 25 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung. Tabelle 26 zeigt die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir					
ELECTRON (Part 6)	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene - therapieerfahrene mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, die auf eine vorhergehende Behandlung mit PEG+RBV nicht angesprochen haben (Gruppe 16 und 17) - therapienaive und -erfahrene mit CHC Genotyp 2 oder 3 (Gruppe 18 und 19) - CHC Genotyp 1 und Hämophilie (Gruppe 20) - therapienaive mit CHC Genotyp 1 (Gruppe 21 und 22)	Gruppe 16: LDV/SOF (12W) (N = 10) Gruppe 17: LDV/SOF + RBV (12W) (N = 9) Gruppe 18: LDV/SOF (12W, TN) (N = 10) Gruppe 20: LDV/SOF + RBV (12W) (N = 14) Gruppe 21: LDV/SOF + RBV (6W) (N = 25) Davon relevante Teilpopulation ^a : Gruppe 16 (n = 10)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 6 oder 12 Wochen Nachbeobachtung: bis 48 Wochen	Neuseeland 11/2010–12/2013
GS-US-337-0113 (Japan)	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose ^b	Gruppe 1 ^c : LDV/SOF TN (12 W) (N = 83) Gruppe 2 ^c : LDV/SOF +RBV TN (12W) (N = 83) Gruppe 3 ^d : LDV/SOF TE (12 W) (N = 88) Gruppe 4 ^d : LDV/SOF + RBV TE (12 W) (N = 87) Davon relevante Teilpopulation ^a : Gruppe 3 (n = 88)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Japan 10/2013–08/2014

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
LONESTAR	RCT, offen, parallel, monozentrisch	therapienaive ohne Zirrhose und therapieerfahrene mit oder ohne Zirrhose ^e , Erwachsene mit CHC Genotyp 1	Kohorte 1 (TN) ^f Gruppe 1: LDV/SOF (8W) (N = 20) Gruppe 2: LDV/SOF + RBV (8W) (N = 21) Gruppe 3: LDV/SOF (12W) (N = 19) Kohorte 2 (TE) ^g Gruppe 4: LDV/SOF (12W) (N = 19) Gruppe 5: LDV/SOF + RBV (12W) (N = 21) Davon relevante Teilpopulation ^a : Gruppe 4 (n = 19)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 8 oder 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 10/2012–01/2014
ION-2	RCT, offen, parallel, multizentrisch	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1, die auf eine vorhergehende Behandlung mit PEG + RBV nicht angesprochen haben (Non-Responder oder Relapser), mit oder ohne Zirrhose ^h	Gruppe 1: LDV/SOF (24W) (N = 110) Gruppe 2: LDV/SOF + RBV (24W) (N = 111) Gruppe 3: LDV/SOF (12W) (N = 109) Gruppe 4: LDV/SOF + RBV (12W) (N = 111) Davon relevante Teilpopulation ^a : Gruppe 1 (n = 110) Gruppe 3 (n = 109)	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 12 oder 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen	USA 01/2013–02/2014

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
Studien mit Telaprevir + PEG + RBV					
ATTAIN	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit CHC Genotyp 1, mindestens eine Vorbehandlung mit Peginterferon alfa-2a oder 2b in Kombination mit RBV über mindestens 12 (Null-Responder) oder 20 (partielle Responder) zusammenhängenden Wochen mit lediglich teilweisem oder keinem Ansprechen.	Gruppe 1: SIM + PEG + RBV (N = 385) Gruppe 2: TVR + PEG + RBV (N = 386) Davon relevante Teilpopulation ^a : Gruppe 2 (n = 386)	Screening: 6 Wochen Behandlungsphase: SIM bzw. TVR: 12 Wochen PEG und RBV: 48 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen	Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 02/2012–02/2013
REALIZE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene, 18–70 Jahre mit CHC Genotyp 1, kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), erfolglos vorbehandelt mit PEG + RBV: Relapser bzw. Non-Responder	Gruppe 1 (T12PR48): TVR + PEG + RBV (N = 266; davon Relapser mit Zirrhose: n = 28; Relapser ohne Zirrhose: n = 117; Non-Responder: n = 121) Gruppe 2 (T12DSR48): TVR + PEG + RBV (N = 264; davon Relapser: n = 141; Non-Responder: n = 123) Gruppe 3 (PR48): PEG + RBV (N = 132; davon Relapser: n = 68; Non-Responder: n = 64) Davon relevante Teilpopulation (Null- oder Partial-Responder und Relapser mit Zirrhose): Gruppe 1 (n = 149)	Behandlungsphase: ▪ Gruppe 1: PEG/RBV für 48 Wochen mit TVR für 12 Wochen (danach Placebo 4 Wochen) ▪ Gruppe 2: PEG/RBV für 48 Wochen mit Placebo 4 Wochen, danach TVR 12 Wochen (verzögerter Therapiebeginn) ▪ Gruppe 3: PEG/RBV für 48 Wochen mit Placebo für 16 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 09/2008–07/2010

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung
Studien mit Boceprevir + PEG + RBV					
RESPOND-2	RCT, doppelblind, mit offener Gabe von PEG + RBV, parallel, multizentrisch	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1, erfolglos vorbehandelt mit PEG + RBV: Relapser bzw. Non-Responder	Gruppe 1: PEG + RBV Standardtherapie (N = 80) Gruppe 2: BOC + PEG + RBV (RGT) (N = 162) Gruppe 3: BOC + PEG + RBV Fixtherapie (N = 162) Davon relevante Teilpopulation: Gruppe 2 (n = 132) (Subgruppe ohne Zirrhose) Gruppe 3 (n = 22) (Subgruppe mit Zirrhose)	Einleitungsphase: 4 Wochen Behandlungsphase: 32 oder 44 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Spanien, USA. 08/2008–04/2010
Flamm 2013	RCT, doppelblind, mit offener Gabe von PEG + RBV, parallel, multizentrisch	therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose, erfolglos vorbehandelt mit PEG + RBV: Relapser bzw. Non-Responder	Gruppe 1: PEG + RBV (N = 67) Gruppe 2: BOC + PEG + RBV (N = 134) Davon relevante Teilpopulation (Subgruppe mit Zirrhose): Gruppe 2 (n = 24)	Vorbehandlung mit PEG + RBV: 4 Wochen Behandlungsphase: 44 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, USA 02/2009–10/2010
a: Patienten mit GT1, mit oder ohne Zirrhose, zulassungskonform behandelt b: Bei bis zu 40 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe durfte eine Zirrhose vorliegen. c: stratifiziert nach Zirrhosestatus d: stratifiziert nach Zirrhosestatus und nach der Kategorie der Vorbehandlung (Relapse/Breakthrough, Non-Response, Interferon-intolerant) e: Bei etwa 50 % der Patienten jeder Behandlungsgruppe durfte eine Zirrhose vorliegen. f: stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b g: stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b und mit oder ohne Zirrhose h: Bei etwa 20 % der Patienten jeder Behandlungsgruppe durfte eine Zirrhose vorliegen, und etwa 50 % sollten erfolglos mit PI + PEG + RBV vorbehandelt sein (Non-Responder oder Relapser). BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGT: responsegesteuerte Therapie; SIM: Simeprevir; TE: therapieerfahren; TN: therapienaiv; TVR: Telaprevir; vs.: versus; W: Wochen					

Tabelle 25: Charakterisierung der Interventionen – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Studie	Intervention ^a
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir	
ELECTRON (Part 6)	12 Wochen LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich
GS-US-337-0113 (Japan)	12 Wochen LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich
LONESTAR	12 Wochen LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich
ION-2	Gruppe 1: 12 Wochen LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich Gruppe 3: 24 Wochen LDV/SOF (90 mg/400 mg) oral 1-mal täglich
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PI + PEG + RBV	
Telaprevir + PEG + RBV	
ATTAIN	Woche 1-12: TVR 150 mg oral 3-mal täglich + PEG2a 180 µg s. c. 1-mal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen Woche 13-48: PEG2a + RBV, gleiche Dosierung wie Woche 1-12
REALIZE	Woche 1-12: TVR 750 mg oral alle 8 Stunden Woche 1-48: PEG2a 180 µg s. c. 1-mal wöchentlich + RBV 1000 oder 1200 mg oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg/Tag; ≥ 75 kg = 1200 mg/Tag) täglich, verteilt auf 2 Dosen
Boceprevir + PEG + RBV	
RESPOND-2	Einleitung: 4 Wochen PEG2b 1,5 µg/kg/Woche s. c. + RBV 600–1400 mg/Tag oral (2-mal täglich) Behandlung: Gruppe 2: BOC 800 mg 3-mal täglich + PEG2b + RBV für 32 Wochen. Ab Woche 36 abhängig vom virologischen Ansprechen in BW 8 und im nachfolgenden Zeitraum bis BW 12 erfolgte die Einteilung in folgende Unterarme: ▪ HCV-RNA in BW 8 und BW 12 negativ: Beendigung der Therapie in BW 36 ▪ HCV-RNA in BW 8 positiv und Negativierung der HCV-RNA bis zum Zeitpunkt BW 12 wurden in BW 36 verblindet von Boceprevir auf Placebo umgestellt und für weitere 12 Wochen mit PEG2b + RBV behandelt. Gruppe 3: BOC 800 mg (3-mal täglich) + PEG2b + RBV für 44 Wochen.
Flamm 2013	Einleitung: 4 Wochen PEG2a 180 µg s. c. 1-mal wöchentlich, RBV oral gewichtsabhängig 1000 oder 1200 mg/Tag 2-mal täglich Behandlung: 44 Wochen BOC 800 mg oral 3-mal täglich + PEG2a 180 µg s. c. 1-mal wöchentlich + RBV oral gewichtsabhängig 1000 oder 1200 mg/Tag 2-mal täglich
a: In dieser Tabelle werden nur die für die Bewertung relevanten Arme dargestellt. BOC: Boceprevir; BW: Behandlungswoche; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; PEG2a: Peginterferon alfa-2a; PEG2b: Peginterferon alfa-2b; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TVR: Telaprevir; vs.: versus	

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Studie Studienarm Population	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Patienten mit Zirrhose n (%)	Genotyp [1 / unbekannt oder andere] %	Anteil Non- Responder / Relapser %	Ausgangsviruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] ^a %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Therapie- abbrecher n (%)
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir									
ELECTRON (Part 6)									
LDV/SOF 12W	10	61 (5)	0 / 100	10 (100)	100 / 0	100 / 0	20 / 80 ^b	80 / k. A. / k. A	0 (0)
GS-US-337-0113									
LDV/SOF 12W	88	61 (8,5)	59 / 41	28 (31,8)	100 / 0	33 / 50	11 / 89	0 / 0 / 100	0 (0)
LONESTAR									
LDV/SOF 12W (Kohorte 2)	19	54 (7)	21 / 79	11 (57,9)	100 / 0	63 / 37 ^c	21 / 79	84 / 11 / 5 ^c	0 (0)
ION-2									
LDV/SOF 12W	109	56 (7)	32 / 68	22 (20,2)	100 / 0	45 / 55	6 / 94	77 / 22 / 1 ^c	0 (0)
LDV/SOF 24W	109	56 (8)	32 / 68	22 (20,2)	100 / 0	45 / 55	15 / 85	83 / 16 / 1 ^c	2 (1,8)
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PI + PEG + RBV									
Telaprevir + PEG + RBV									
ATTAIN									
TVR + PEG + RBV	384	50 (11)	42 / 58	75 (19,5)	100 / 0	100 / 0	13 / 87	95 / 4 / 1	61 (15,9)
REALIZE									
T12PR48 ^d	121	50 (k. A.)	30 / 70	k. A. (36)	100 / 0	100 / 0	6 / 94	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie Population Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Patienten mit Zirrhose n (%)	Genotyp [1 / unbekannt oder andere] %	Anteil Non- Responder / Relapser %	Ausgangsviruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IU/ml] ^a %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Andere] %	Therapie- abbrecher n (%)
Boceprevir + PEG + RBV									
RESPOND-2									
BOC + PEG + RBV RGT ^e	162	53 (7)	40 / 60	17 (10,5)	100 / 0	35 / 65	9 ^c / 91	88 / 11 / 1 ^c	52 (32,1) ^c
BOC + PEG + RBV fix									
Gesamter Studienarm	162	52 (8)	30 / 70	22 (13,6) ^c	99 / 1	36 / 64	12 / 88	84 / 12 / 4 ^c	55 (34,0) ^c
Relevante Teilpopulation	22	k. A.	k. A.	22 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Flamm 2013									
BOC + PEG + RBV									
Gesamter Studienarm	134	52 (k. A.)	28 / 72	24 (18)	100 / 0	27 / 73	25 / 75	89 / 9 / 2	55 (41,0) ^c
Relevante Teilpopulation	24	k. A.	k. A.	24 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: falls nicht anders angegeben b: < 6 log ₁₀ IU/ml vs. ≥ 6 log ₁₀ IU/ml c: eigene Berechnung d: Für die relevante Teilpopulation (Null- oder Partialresponder + Relapser mit Zirrhose, n = 149) gibt es keine Angaben. Da der Anteil der Relapser mit Zirrhose (n = 28), für den es keine Daten gibt, < 20 % der relevanten Teilpopulation ausmacht, werden hier die Charakteristika für die Null- oder Partialresponder angegeben. e: Die relevante Teilpopulation (Patienten ohne Zirrhose, n = 132) entspricht > 80 % der Gesamtpopulation, daher wird hier die Gesamtpopulation dargestellt (für die Teilpopulation liegen keine Angaben vor). BOC: Boceprevir; IU: internationale Einheit; k. A.: keine Angaben; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen									

Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir

Zu Ledipasvir/Sofosbuvir werden die Studien ELECTRON (Part 6), LONESTAR, ION-2 und GS-US-337-0121 eingeschlossen. Die Studie ION-2 ist eine pivotale, randomisierte, offene Phase 3 Studie zur Zulassung von Ledipasvir/Sofosbuvir, die Studien ELECTRON (Part 6), LONESTAR und GS-US-337-0113 sind randomisierte Studien der Phase 2 bzw. 3.

ELECTRON (Part 6)

Die Studie ELECTRON ist eine randomisierte, offene Studie der Phase 2a, in der verschiedene Behandlungsregime mit Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von CHC mit den Genotypen 1, 2 und 3 untersucht wurden. Im Part 6 der Studie wurde Sofosbuvir in Fixkombination mit Ledipasvir, mit und ohne Ribavirin, untersucht. Relevant für die Fragestellung 1c (therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1) ist die Gruppe 16, in der therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 über 12 Wochen mit LDV/SOF behandelt wurden. Die Patienten sollten nicht auf eine vorangegangene Therapie mit PI + PEG + RBV angesprochen haben (null-response) und eine Zirrhose haben.

GS-US-337-0113 (Japan)

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

ION-2

In die Studie ION-2 wurden erwachsene therapieerfahrene Patienten mit CHC mit Genotyp 1 mit und ohne Zirrhose eingeschlossen. Etwa 20 % der Patienten konnten eine Zirrhose haben, etwa die Hälfte der Patienten sollte auf eine Triple-Therapie (PI + PEG + RBV) nicht angesprochen haben. Die Patienten wurden für 12 oder 24 Wochen mit LDV/SOF oder mit LDV/SOF in Kombination mit RBV behandelt. Relevant für die Fragestellung 1c (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1) sind die Gruppen 1 und 3, in der die Patienten über 12 bzw. 24 Wochen mit LDV/SOF behandelt wurden. In beiden Gruppen hatten 22 von 109 Patienten (20,2 %) eine Zirrhose, jeweils 45 % der Patienten waren Non-Responder und 55 % waren Relapser.

LONESTAR

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

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie)**ATTAIN**

Die Studie ATTAIN ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3. In die Studie wurden erwachsene, therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1, die zuvor nur teilweise oder nicht auf eine Therapie mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin angesprochen hatten (non-responder). Die Patienten wurden entweder einer Therapie mit Simeprevir + PEG + RBV oder mit Telaprevir + PEG + RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung 1c (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1) ist der Studienarm, in dem die Patienten das 48-wöchige zulassungskonforme Therapieregime mit Telaprevir + PEG + RBV erhielten. Die Patienten in diesem Studienarm waren alle Non-Responder (davon 146 partielle Responder und 238 Null-Responder). Eine Zirrhose hatten 75 von 384 Patienten (19,5 %).

REALIZE

Die Studie REALIZE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase 3. In die Studie wurden erwachsene, therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen, die zuvor nicht auf eine Therapie mit Peginterferon und Ribavirin angesprochen hatten. Die Patienten wurden 2 verschiedenen Therapieregimen mit Telaprevir + PEG + RBV oder Placebo + PEG + RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung 1c (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1) ist der Studienarm, in dem die Patienten das 48-wöchige fixe Therapieregime mit Telaprevir + PEG + RBV erhielten. Die relevante, zulassungskonforme Teilpopulation (n = 149, 56,0 %) in diesem Studienarm umfasst partielle Responder (n = 49), Null-Responder (n = 72) und Relaps-Patienten mit Zirrhose (n = 28). Daten zu den Endpunkten sind verfügbar für Non-Responder (partielle und Null-Responder, 121 Patienten). Von diesen Patienten hatten 36 % eine Zirrhose.

RESPOND-2

Die Studie RESPOND-2 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3. In die Studie wurden erwachsene, therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen, die zuvor nicht auf eine Therapie mit Peginterferon alfa-2a oder alfa-2b plus Ribavirin angesprochen

hatten. Die Patienten wurden einem RGT Therapieschema und einem fixen Therapieschema mit Boceprevir + PEG + RBV oder einer 48-wöchigen Behandlung mit Placebo + PEG + RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung 1c (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1) ist der Studienarm 2, in dem die Patienten mit dem zulassungskonformen response-gesteuerten Therapieschema (RGT-Schema) einer Triple-Therapie mit Boceprevir + PEG + RBV behandelt wurden. Die relevante, zulassungskonforme Teilpopulation dieses Studienarmes sind Patienten ohne Zirrhose (132 von 162 Patienten, 81,5 %). Ebenfalls relevant ist der Studienarm 3, in dem die Patienten mit einem fixen Therapieschema mit Boceprevir + PEG + RBV behandelt wurden. Die relevante, zulassungskonforme Teilpopulation dieses Studienarmes sind Patienten mit Zirrhose (22 von 162 Patienten, 13,6 %).

Flamm 2013

Die Studie Flamm 2013 ist hinsichtlich der Einschlusskriterien identisch mit der Studie RESPOND-2. Die Patienten wurden einem fixen Therapieschema mit Boceprevir + PEG + RBV oder einer 48-wöchigen Behandlung mit Placebo + PEG + RBV zugeteilt. Relevant für die Fragestellung 1c (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1) ist der Studienarm, in dem die Patienten mit dem fixen Therapieschema mit Boceprevir + PEG + RBV behandelt wurden. Die relevante, zulassungskonforme Teilpopulation dieses Studienarmes sind Patienten mit Zirrhose (24 von 134 Patienten, 17,9 %).

Vorbehandlung in den Studien

Die Patienten der Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden sich hinsichtlich der Vorbehandlung. In den Studien zu LDV/SOF waren die Patienten mehrheitlich mit einer Triple-Therapie (PI + PEG + RBV) vorbehandelt, lediglich in der Studie LONESTAR konnten 50 % der Patienten anders vorbehandelt worden sein. Die Patienten der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hingegen sollten mit einer dualen Therapie (PEG + RBV) vorbehandelt worden sein.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien

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

Das hat zur Folge, dass die vom pU präsentierten Effektschätzungen für UE und Mortalität auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen und die Daten zu diesen Endpunktkategorien insgesamt nicht abschließend interpretierbar sind. Dies gilt insbesondere

für den Vergleich der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir von 12 Wochen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Folge dessen werden hierfür keine Effektschätzungen dargestellt und auch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für den Vergleich der Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir von 24 Wochen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Unterschied in der Beobachtungsdauer entsprechend geringer. Hier werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung der erhöhten Unsicherheit der hier ohnehin schon sehr unsicheren Datensituation durch Ansetzen der Kriterien für einen dramatischen Effekt herangezogen.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1c)

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.11.2.7.3):

- Mortalität
 - Todesfälle
- Morbidität
 - Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12 bzw. SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.11.2.7.3).

Tabelle 27 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 27: Matrix der Endpunkte – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Vergleich Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	SVR12	SVR24	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UE	SUE	Abbruch wegen UE
Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir							
ELECTRON (Part 6)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
GS-US-337-0113 (Japan)	ja	ja	nein	nein ^{a, b}	nein ^b	nein ^b	ja
LONESTAR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	ja
ION-2	ja	nein	ja	ja ^c	ja	ja	ja
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie PI + PEG + RBV							
Telaprevir + PEG + RBV							
ATTAIN	ja	ja	nein	nein ^d	ja	ja	ja
REALIZE	ja	nein	ja	nein ^d	ja	ja	ja
Boceprevir + PEG + RBV							
RESPOND-2	ja	nein	ja	nein ^d	ja ^e	ja ^e	ja ^e
Flamm 2013	nein ^b	nein	ja	nein	nein ^b	nein ^b	nein ^b
a: gemessen mittels SF-36 b: keine Daten für die relevante Teilpopulation c: gemessen mittels SF-36, CLDQ-HV und FACIT-F d: keine verwertbaren Daten e: für Gruppe 3 keine Angaben für die relevante Teilpopulation mit Zirrhose CHC: chronische Hepatitis C; CLDQ-HV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PI: Proteaseinhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SF-36: Short Form 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24 dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

2.5.2.2 Ergebnisse

Die folgenden Tabellen (Tabelle 28 und Tabelle 29) fassen die Ergebnisse zum historischen Vergleich Ledipasvir/Sofosbuvir und einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC, Genotyp 1 zusammen.

Tabelle 30 und Tabelle 31 stellen ergänzend die Ergebnisse für die Subgruppen der therapieerfahrenen Patienten mit bzw. ohne Zirrhose dar. Für diese Subgruppen liegen keine verwertbaren Daten zu Mortalität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Weitere Erläuterungen dazu sind in Abschnitt 2.11.2.7.3 zu finden.

Tabelle 28: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24) – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen ^a n (%) [Min-Max]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c	
					Responder	Non-Responder
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	226	215 (95,1) [70,0-100]	711	399 (56,1) [50,0-66,2]	1,70 [1,58; 1,82]; < 0,001	0,11 [0,06; 0,20]; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. TVR + RBV + PEG			533	285 (53,5) [50,3-54,7]	1,78 [1,63; 1,94]; < 0,001	0,10 [0,06; 0,19]; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. BOC + RBV + PEG			178	114 (64,0) [50,0-66,2]	1,49 [1,33; 1,66]; < 0,001	0,14 [0,07; 0,25]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	109	108 (99,1) [n. z.]	711	399 (56,1) [50,0-66,2]	1,77 [1,65; 1,89]; < 0,001	0,02 [0; 0,15]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. TVR + RBV + PEG			533	285 (53,5) [50,3-54,7]	1,85 [1,71; 2,01]; < 0,001	0,02 [0; 0,14]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. BOC + RBV + PEG			178	114 (64,0) [50,0-66,2]	1,55 [1,38; 1,73]; < 0,001	0,03 [0; 0,18]; < 0,001

a: eigene Berechnung, da die Berechnungen des pU auf einer nicht adäquaten Datenbasis beruhen (siehe auch Abschnitt 2.11.2.7.3)
b: eigene Berechnung, asymptotisch
c: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3])
BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 29: Ergebnisse für Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Endpunkt Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N ^a	Patienten mit Ereignissen ^a n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
Mortalität					
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	226	0 (0) [0-0]	717	4 (0,6) [0-0,8]	n. b.
LDV/SOF 12W vs. TVR + RBV + PEG			533	3 (0,6) [0-0,8]	
LDV/SOF 12W vs. BOC + RBV + PEG			184	1 (0,1) [n. z.]	
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	109	0 (0) [n. z.]	717	4 (0,6) [0-0,8]	n. b.
LDV/SOF 24W vs. TVR + RBV + PEG			533	3 (0,6) [0-0,8]	
LDV/SOF 24W vs. BOC + RBV + PEG			184	1 (0,1) [n. z.]	
UE					
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	138	87 (63,0) [36,8-70,0]	689	679 (98,5) [98,3-98,9]	n. b.
LDV/SOF 12W vs. TVR+ RBV + PEG			505	497 (98,4) [98,3-98,4]	
LDV/SOF 12W vs. BOC + RBV + PEG			184	182 (98,9) [n. z.]	
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	109	88 (80,7) [n. z.]	689	679 (98,5) [98,3-98,9]	n. b.
LDV/SOF 24W vs. TVR + RBV + PEG			505	497 (98,4) [98,3-98,4]	
LDV/SOF 24W vs. BOC + RBV + PEG			184	182 (98,9) [n. z.]	
SUE					
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	138 ^d	1 (0,7) [0-5,3]	689	86 (12,5) [8,3-14,1]	n. b.
LDV/SOF 12W vs. TVR + RBV + PEG			505	64 (12,7) [8,3-14,1]	
LDV/SOF 12W vs. BOC + RBV + PEG			184	22 (12,0) [n. z.]	
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	109	6 (5,5) [n. z.]	689	86 (12,5) [8,3-14,1]	0,44 [0,20; 0,98]; 0,036
LDV/SOF 24W vs. TVR + RBV + PEG			505	64 (12,7) [8,3-14,1]	0,43 [0,19; 0,98]; 0,033
LDV/SOF 24W vs. BOC + RBV + PEG			184	22 (12,0) [n. z.]	0,46 [0,19; 1,10]; 0,077

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse für Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV
(Fortsetzung)

Endpunkt Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N ^a	Patienten mit Ereignissen ^a n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
Abbruch wegen UE					
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	226	0 (0) [0-0]	689	45 (6,5) [5,5-9,2]	n. b.
LDV/SOF 12W vs. TVR + RBV + PEG			505	28 (5,5) [5,5-5,8]	
LDV/SOF 12W vs. BOC + RBV + PEG			184	17 (9,2) [n. z.]	
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	109	0 (0) [n. z.]	689	45 (6,5) [5,5-9,2]	0,07 [0;1,12]; 0,009^e
LDV/SOF 24W vs. TVR + RBV + PEG			505	28 (5,5) [5,5-5,8]	0,08 [0; 1,32]; 0,012 ^e
LDV/SOF 24W vs. BOC + RBV + PEG			184	17 (9,2) [n. z.]	0,05 [0; 0,79]; 0,001
a: eigene Berechnung, da die Berechnungen des pU auf einer nicht adäquaten Datenbasis beruhen (siehe auch Abschnitt 2.11.2.7.3) b: Eigene Berechnung (asymptotisch), da die Berechnungen des pU auf einer nicht adäquaten Datenbasis beruhen (siehe auch Abschnitt 2.11.2.7.3). Keine Darstellung von Effektschätzern für den Vergleich mit LDV/SOF 12W, da die Endpunktkategorien aufgrund von unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Gruppen (in der Vergleichsgruppe mehr als doppelt so lang) insgesamt nicht abschließend interpretierbar sind. c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) d: In der Studie GS-US-337-0113 lagen keine Daten für die relevante Population (therapieerfahrene Patienten) vor. In der gesamten Studienpopulation traten aber nur 3 Ereignisse auf, sodass dies das Gesamtergebnis nicht in Frage stellt. e: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. b.: nicht berechnet; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen					

Tabelle 30: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24), Mortalität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Endpunkt Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen ^a n (%) [Min-Max]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c	
					Responder	Non-Responder
SVR12 oder SVR24						
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	71	64 (90,1) [70,0-100,0]	193	92 (47,7) [38,7-77,3]	1,89 [1,60; 2,23]; < 0,001	0,19 [0,09; 0,39]; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. TVR + RBV + PEG			147	63 (42,9) [38,7-47,2]	2,10 [1,72; 2,57]; < 0,001	0,17 [0,08; 0,35]; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. BOC + RBV + PEG			46	29 (63,0) [50,0-77,3]	1,43 [1,13; 1,81]; < 0,001	0,27 [0,12; 0,59]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	22	22 (100,0) [n. z.]	193	92 (47,7) [38,7-77,3]	2,10 [1,81; 2,43]; < 0,001	0,04 [0; 0,66]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. TVR + RBV + PEG			147	63 (42,9) [38,7-47,2]	2,33 [1,94; 2,81]; < 0,001	0,04 [0; 0,60]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. BOC + RBV + PEG			46	29 (63,0) [50,0-77,3]	1,59 [1,27; 1,98]; < 0,001	0,06 [0; 0,94]; < 0,001
Mortalität	Keine verwertbaren Daten ^d					
Nebenwirkungen						
UE	Keine verwertbaren Daten ^d					
SUE	Keine verwertbaren Daten ^d					
Abbruch wegen UE	Keine verwertbaren Daten ^d					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten ^e					
a: eigene Berechnung, da die Berechnungen des pU auf einer nicht adäquaten Datenbasis beruhen (siehe auch Abschnitt 2.11.2.7.3)						
b: eigene Berechnung, asymptotisch						
c: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3])						
d: Der pU hat in seinem Dossier keine separate Auswertung nach Zirrhosestatus dargestellt.						
e: keine verwertbaren Daten für die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden						
BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; vs.: versus; W: Wochen						

Tabelle 31: Ergebnisse für dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 bzw. SVR24), Mortalität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, weitere Untersuchungen: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV

Endpunkt Vergleich	LDV/SOF		PI + PEG + RBV		LDV/SOF vs. PI + PEG + RBV	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	N	Patienten mit Ereignissen n (%) [Min-Max]	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	
					Responder	Non-Responder
SVR12 oder SVR24						
LDV/SOF 12W vs. Triple-Therapie	155 ^b	151 (97,4) ^b [95,4-100]	518	307 (59,3) [53,2-58,6]	1,64 [1,52; 1,77] ^c ; < 0,001	0,06 [0,02; 0,17] ^c ; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. TVR + RBV + PEG			386	222 (57,5) [53,2-58,6]	1,51 [1,33; 1,72] ^c ; < 0,001	0,07 [0,03; 0,20] ^c ; < 0,001
LDV/SOF 12W vs. BOC + RBV + PEG			132	85 (64,4) [n. z.]	1,69 [1,55; 1,85] ^c ; < 0,001	0,06 [0,02; 0,16] ^c ; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. Triple-Therapie	86	85 (98,8) [n. z.]	518	307 (59,3) [n. z.]	1,67 [1,55; 1,8]; < 0,001	0,03 [k. A.]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. TVR + RBV + PEG			386	222 (57,5) [n. z.]	1,72 [1,57; 1,88]; < 0,001	0,03 [k. A.]; < 0,001
LDV/SOF 24W vs. BOC + RBV + PEG			132	85 (64,4) [53,2-58,6]	1,53 [1,35; 1,75]; < 0,001	0,03 [k. A.]; < 0,001
Mortalität	Keine verwertbaren Daten ^d					
Nebenwirkungen						
UE	Keine verwertbaren Daten ^d					
SUE	Keine verwertbaren Daten ^d					
Abbruch wegen UE	Keine verwertbaren Daten ^d					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten ^e					
a: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) b: eigene Berechnung, da die Berechnungen des pU auf einer nicht adäquaten Datenbasis beruhen (siehe auch Abschnitt 2.11.2.7.3) c: eigene Berechnung, asymptotisch d: Der pU hat in seinem Dossier keine separate Auswertung nach Zirrhosestatus dargestellt. e: keine verwertbaren Daten für die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; Max: Maximum über alle Studienarme (%); Min: Minimum über alle Studienarme (%); N: Anzahl ausgewerteter Patienten über alle Studienarme; n: Anzahl Patienten mit Ereignis über alle Studienarme; n. z.: nicht zutreffend, da nur eine Studie vorliegt; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; vs.: versus; W: Wochen						

Morbidität

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

Der Anteil der Patienten, die nach einer 24-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 24 bis 48-wöchigen Behandlung (RGT-Schema) mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden (siehe Abschnitt 2.11.2.2) und ist gleichermaßen gegenüber beiden Therapieregimen (Triple-Therapie mit TVR oder BOC) zu sehen. Auch bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt sich bereits ein dramatischer Effekt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anteil der Patienten mit einem SVR ist aber bei dieser Behandlungsdauer mit 95,1 % nicht so hoch wie bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

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

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der für den Endpunkt SVR einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Mortalität und Nebenwirkungen

Die Daten zur Mortalität und zu UE von Ledipasvir/Sofosbuvir nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern insgesamt nicht abschließend interpretierbar.

Für den Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir nach 24 Wochen Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie können die Daten für diese Endpunkte unter Berücksichtigung einer erhöhten Unsicherheit beim Vorliegen von dramatischen Effekten herangezogen werden. Bei den SUE ist der Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir zu einem Niveau von 5 % zwar statistisch signifikant, allerdings kann er nicht als dramatischer Effekt eingeordnet werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist bei den Studien zur Vergleichstherapie zum Teil die Operationalisierung des Endpunkts unklar (Abbruch eines, zweier oder aller Wirkstoffe). In der Gesamtschau der Ergebnisse zu

Mortalität und Nebenwirkungen ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegt.

Die Bewertung der Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen weicht von der Bewertung des pU ab, der für SUE einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet und für Abbrüche wegen UE einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

2.5.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine Subgruppenanalysen zum Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1c)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens anhand der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung dargestellt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der positiven und negativen Effekte aus der Bewertung stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 32 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 32: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LDV/SOF im Vergleich zu PI + PEG + RBV (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Endpunktkategorie: schwerwiegende Folgekomplikationen: HCC, berücksichtigt über das Surrogat SVR)	
Daten zur UE und zur Mortalität sind nicht abschließend interpretierbar, es gibt jedoch kein Anzeichen für einen größeren Schaden durch LDV/SOF.	
CHC: chronische Hepatitis; HCC: hepatozelluläres Karzinom; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen	

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten sowie wegen teilweise unklarer Operationalisierung des Endpunkts Abbrüche

wegen UE insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Aus den beobachteten Ereignissen zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ist aber kein Anzeichen dafür ersichtlich, dass durch eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein größerer Schaden entsteht als durch die Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 1c)

ATTAIN

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Janssen R&D Ireland. A phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=TMC435HPC3001>.

Janssen R&D Ireland. TMC435HPC3001: an efficacy, safety and tolerability study for TMC435 vs telaprevir in combination with PegIFN α -2a and ribavirin in chronic hepatitis C patients who were null or partial responders to prior PegIFN α -2a and ribavirin therapy (ATTAIN); tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.05.2014 [Zugriff: 26.09.2014]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485991>.

Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C et al. A phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study [online]. In: 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver; 12.-15.03.2014; Brisbane, Australien. [Zugriff: 30.01.2015]. URL: http://www.natap.org/2014/APASL/APASL_20.htm.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simeprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-18 [online]. 28.08.2014 [Zugriff: 17.09.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 239). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

ELECTRON

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 P7977-0523 (ELECTRON); second interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

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 P7977-0523 (ELECTRON); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

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 P7977-0523; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

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 P7977-0523; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Gilead Sciences. Open-labeled study of PSI-7977 and RBV with and without peg-ifn in treatment-naïve patients with HCV GT2 or GT3: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260350>.

Flamm 2013

Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 11(1): 81-87.e4.

Merck Sharp & Dohme. Boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in participants with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin (study P05685AM2) (COMPLETED): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.04.2014 [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00845065>.

Merck Sharp & Dohme. Boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in participants with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin (Study P05685AM2)(COMPLETED): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.10.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00845065>.

Schering Plough Research Institute. A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Schering Plough Research Institute. A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 02.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=P05685>.

Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. J Hepatol 2014; 61(2): 200-209.

Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR et al. Supplementary data for "Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials (J Hepatol 2014; 61(2): 200-209)" [online]. 2014. URL: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(14\)00203-7/addons](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(14)00203-7/addons).

GS-US-337-0113 (Japan)

Gilead. A phase 3b, randomized, multicenter, open-label study to investigate the efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination ± ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced Japanese subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0113; version 2.0; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. A phase 3b, randomized, multicenter, open-label study to investigate the efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination ± ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced Japanese subjects with chronic genotype 1 HCV infection. GS-US-337-0113; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. A phase 3b, randomized, multicenter, open-label study to investigate the efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination ± ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced Japanese subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0113; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead Sciences. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin in Japanese participants with chronic genotype 1 HCV infection [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.04.2014 [Zugriff: 24.09.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01975675>.

ION-2

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/gs-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0109 (ION-2); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/gs-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0109 (ION-2); final synoptic study report [unveröffentlicht]. 2014.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/gs-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0109; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0109; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination ± ribavirin for the treatment of HCV (ION-2): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.04.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01768286>.

LONESTAR

Gilead. A phase 2, randomized, open-label study of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin in subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0118 (LONESTAR); clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Gilead. A phase 2, randomized, open-label study of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin in subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0118 (LONESTAR); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead. A phase 2, randomized, open-label study of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin in subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0118 (LONESTAR); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of LDV/SOF fixed-dose combination (FDC) ± ribavirin in HCV genotype 1 subjects: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.03.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01726517>.

Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2013; 383(9916): 515-523.

REALIZE

Tibotec. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Tibotec. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in subjects with chronic genotype 1 hepatitis C infection who failed prior pegylated interferon plus ribavirin treatment [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.01.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000533-22.

Tibotec. A safety and effectiveness study of telaprevir in chronic, genotype 1, hepatitis C patients that failed previous standard treatment: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.12.2013 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00703118>.

Tibotec. A safety and effectiveness study of telaprevir in chronic, genotype 1, hepatitis C patients that failed previous standard treatment: tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.12.2013 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00703118>.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Supplementary appendix to "Telaprevir for retreatment of HCV infection (N Engl J Med 2011; 364(25): 2417-2428)" [online]. 2011 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1013086/suppl_file/nejmoa1013086_appendix.pdf.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2417-2428.

RESPOND-2

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Protocol to "Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection (N Engl J Med 2011; 364(13): 1207-1217)" [online]. 2011 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1009482/suppl_file/nejmoa1009482_protocol.pdf.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Supplementary appendix to "Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection (N Engl J Med 2011; 364(13): 1207-1217)" [online]. 2011 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1009482/suppl_file/nejmoa1009482_appendix.pdf.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13): 1207-1217.

Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. J Hepatol 2012; 58(3): 479-487.

Merck Sharp & Dohme. Boceprevir in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin (study P05101AM3)(COMPLETED): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.10.2014 [Zugriff: 05.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00708500>.

Merck Sharp & Dohme. Boceprevir in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin (study P05101AM3)(COMPLETED): tabular view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.08.2014 [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00708500>.

Schering Plough. A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin: Ergebnisbericht [online]. [Zugriff: 11.02.2015]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034537-2-0-58DF3B-20130422144716.pdf>.

Schering Plough Research Institute. A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Schering Plough Research Institute. A phase 3 safety and efficacy study of boceprevir in subjects with chronic hepatitis C genotype 1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.10.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005151-42>.

2.6 Fragestellung 1d: CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 1d)

2.6.1.1 Therapienaive Patienten

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ledipasvir/Sofosbuvir (bis zum 06.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 05.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 02.10.2014)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- orientierende Recherche dazu, ob in den nicht adjustierten indirekten Vergleichen eine relevante Datenmenge von einarmigen Studien vom pU nicht berücksichtigt wurde (letzte Suche am 22.01.2015)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Koinfektion vor.

Historischer Vergleich

Der vom pU vorgelegte historische Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.11.2.1).

Der pU selbst stellt die Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur exemplarisch dar.

2.6.1.2 Therapieerfahrene Patienten

Zu therapieerfahrenen Patienten mit HIV-Koinfektion legt der pU keine Daten vor.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 1d)

Es liegen keine angemessenen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion vor. Damit ist der Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 1d)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/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 für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

2.7 Fragestellung 2: CHC Genotyp 1/4, Patienten mit dekompenzierter Zirrhose

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 2)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ledipasvir/Sofosbuvir (bis zum 06.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 05.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 02.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)

Für Fragestellung 2 identifiziert der pU weder direkt vergleichende Studien noch Studien für einen indirekten Vergleich. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurden ebenfalls keine relevanten direkt vergleichenden Studien identifiziert.

Der pU legt für Fragestellung 2 lediglich nicht vergleichende Daten aus der Studie SOLAR-1 [4] vor. Die vom pU vorgelegten Informationen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF für Fragestellung 2 nicht geeignet.

Zum einen ist die Studie SOLAR-1 selbst auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht bewertbar. Der pU zieht für die Ergebnisdarstellung 2 Vorträge zu den Studienergebnissen heran. Diese lassen jedoch keine angemessene Bewertung der SOLAR-1-Studie zu. Die Ergebnisse unterscheiden sich überdies teilweise von dem in Modul 5 vorgelegten Entwurf eines Studienberichts. Dieser wiederum enthält ebenfalls nicht alle für die Bewertung relevanten Informationen, Verweise laufen (offenbar aufgrund des Entwurfscharakters des Studienberichts) ins Leere.

Zum anderen hat der pU keinen Vergleich mit der von ihm gewählten Vergleichstherapie „keine antivirale Therapie“ durchgeführt. Dies ist für die Bewertung des Endpunkts SVR weniger relevant, da selbst sporadische Spontanheilungen bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose das Gesamtergebnis vermutlich nicht in Frage stellen würden: Bei einer Auswertung aller fehlenden Werte als Non-Responder lag die SVR-Rate in den relevanten Studienarmen (Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose, Child-Pugh-Turcotte-Klassifikation B oder C) zwischen ca. 57 % (Post-Transplantation) und ca. 76 % (Prä-Transplantation). Allerdings ist die Bewertung des Schadens von LDV/SOF ohne systematische Aufbereitung der Evidenz zur Vergleichstherapie „keine antivirale Therapie“ nicht möglich, da bei der Erhebung von UE nicht nur Nebenwirkungen der Therapie sondern auch erkrankungsbedingte Komplikationen erfasst werden können. In den relevanten

Studienarmen traten bei ca. 42 % der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, was das potenziell positive Ergebnis von LDV/SOF im SVR in einer Gesamtabwägung in Frage stellen würde.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass in der SOLAR-1-Studie fast ausschließlich Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen wurden. In den interessierenden Studienarmen wurde lediglich 1 Patient mit Genotyp 4 behandelt. Aussagen zu Patienten mit Genotyp 4 sind daher unabhängig von den oben genannten Punkten auf Basis der Studie SOLAR-1 nicht möglich.

2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompenzierter Zirrhose vor. Damit ist der Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie „keine antivirale Therapie“ für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompenzierter Zirrhose nicht belegt.

2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 2)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompenzierter Zirrhose kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dementgegen leitet der pU für diese Fragestellung auf Basis der nicht vergleichenden Daten für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompenzierter Zirrhose einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab.

2.8 Fragestellung 3: CHC Genotyp 3

2.8.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung 3)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ledipasvir/Sofosbuvir (bis zum 06.11.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherchen zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 05.09.2014)
- Suchen in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 02.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Ledipasvir/Sofosbuvir (letzte Suche am 12.12.2014)

Für Fragestellung 3 identifiziert der pU weder direkt vergleichende Studien noch Studien für einen indirekten Vergleich. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurden ebenfalls keine relevanten direkt vergleichenden Studien identifiziert.

Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 3 mit Zirrhose lediglich nicht vergleichende Daten aus der Studie ELECTRON-2 [5] vor. Ein Vergleich mit der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt, zudem war die Behandlung mit LDV/SOF + RBV in der Studie ELECTRON-2 nicht zulassungskonform.

2.8.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3)

Es liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit CHC Genotyp 3 vor. Damit ist der Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 3 nicht belegt.

2.8.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 3)

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 3 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/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 nimmt der pU für diese Fragestellung auf Basis der nicht vergleichenden Daten für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 3 mit Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen an.

2.9 Fragestellung 4: CHC Genotyp 4

Der pU bearbeitet Fragestellung 4 zu Patienten mit CHC Genotyp 4 nicht.

2.9.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 4)

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

2.9.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung 4)

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

Auch der pU leitet für diese Fragestellung keinen Zusatznutzen ab.

2.10 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 33 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 33: Ledipasvir/Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1a	Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1c	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1d	Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 1/4, Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt; Wahl des pU: keine antivirale Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen. BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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 34 zeigt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, sowie die gewählte Vergleichstherapie des pU.

Tabelle 34: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir

Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
Genotyp 1		
Therapienaive Patienten 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)
Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
Therapieerfahrene Patienten	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) Für therapieerfahrene Patienten nach Versagen einer Proteaseinhibitor-basierten Therapie: keine antivirale Therapie
Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c	Therapienaive Patienten: Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) Therapieerfahrene Patienten: Fragestellung im Dossier nicht bearbeitet.
Genotyp 1/4		
Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt	keine antivirale Therapie
Genotyp 3		
Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
Genotyp 4		
Therapienaive Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Fragestellung im Dossier nicht bearbeitet.
Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Fragestellung im Dossier nicht bearbeitet.

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir (Fortsetzung)

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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA legt für therapienaive Patienten ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten, jeweils 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 Patienten mit Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose hat der G-BA keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für alle anderen Patientengruppen (therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose, Patienten mit HIV-Koinfektion sowie Patienten mit Genotyp 3 oder 4 [jeweils therapienaiv und therapieerfahren]) wurde die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) festgelegt.

Der pU folgt größtenteils der Festlegung des G-BA.

Darüber hinaus führt der pU aus, dass aus seiner Sicht für Patienten mit Genotyp 1 und 3 – anders als vom G-BA festgelegt – eine Sofosbuvir-haltige Therapie zweckmäßig sei. Er begründet dies mit der Entwicklung in der CHC-Therapie, die auch bereits in Empfehlungen zur Therapie eingegangen ist. Insbesondere für Patienten, für die eine Interferon-haltige Therapie nicht geeignet ist, hält der pU eine Sofosbuvir-haltige Therapie für zweckmäßig. Allerdings bearbeitet der pU die Fragestellung der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber Sofosbuvir nicht.

Für Patienten mit Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation benennt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie „keine antivirale Therapie“, da für diese Patienten eine Kontraindikation für Peginterferon und Ribavirin bestehe [6-9] und andere antivirale Therapien für diese Population nicht zugelassen seien. Er legt allerdings keine vergleichenden Daten für diese Population vor. Der G-BA hat für diese Patientengruppe keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die Population der therapieerfahrenen Patienten, die auf eine vorangegangene Triple-Therapie nicht angesprochen haben, betrachtet der pU zum einen als Teilpopulation der therapieerfahrenen Patienten insgesamt, und wählt für diese eine Triple-Therapie. Da die Triple-Therapie aus Sicht des pU aber für Patienten, die auf eine solche Therapie zuvor nicht

angesprochen haben, ungeeignet ist, wählt er separat als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulation „keine antivirale Therapie“. Er legt allerdings keine vergleichenden Daten für diese Population vor. Der G-BA hat für diese Teilpopulation der therapieerfahrenen Patienten keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Die Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Ergebnisse der alternativen Therapie für therapieerfahrene Patienten, die auf eine vorangegangene Triple-Therapie nicht angesprochen haben werden nicht weiter betrachtet. Zum einen wird der Argumentation des pU nicht gefolgt, zum anderen hat der pU für diese Population keine vergleichenden Daten vorgelegt. Die Ergebnisse der Studie ELECTRON-2 zur Fragestellung 3 (Patienten mit CHC Genotyp 3) werden ebenfalls nicht weiter betrachtet, da die Behandlungsdauer außerhalb der Zulassung ist. Auch hier liegen keine vergleichenden Daten vor.

Für Patienten mit Genotyp 1 oder 4 nach Lebertransplantation wird dem pU nicht gefolgt, da entgegen seiner Ausführungen bei diesen Patienten keine Kontraindikation für eine Therapie mit Peginterferon und Ribavirin besteht. Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist die duale Therapie kontraindiziert, allerdings legt der pU keine vergleichenden Daten gegenüber seiner Vergleichstherapie (keine antivirale Therapie) vor.

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.

Der pU beschreibt Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum direkten Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien und zu weiteren Untersuchungen. Die weiteren Untersuchungen beinhalten historische Vergleiche von Ledipasvir/Sofosbuvir mit einer Triple-Therapie oder einer dualen Therapie, je nach Fragestellung. Die Angaben des pU werden im Folgenden separat für diese Untersuchungen kommentiert.

Direkter Vergleich

Der pU berücksichtigt Patienten mit CHC ohne Einschränkung des Genotyps. Für die Populationen mit den Genotypen 2, 5 und 6 ist die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir allerdings nicht zugelassen [10]. Diese Genotypen sind daher nicht Teil der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Studien, die ausschließlich mit asiatischen Patienten durchgeführt wurden, schließt der pU grundsätzlich aus. Als Begründung gibt der pU die geringere Dosierung von Ribavirin an. Auch weitere Unterschiede zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten möchte der pU nicht ausschließen. Aus seiner Sicht sind diese Studien daher nicht für den deutschen Versorgungskontext relevant. Darüber hinaus gibt der pU an, dass die Ansprechraten bei asiatischen Patienten nicht mit denen kaukasischer Patienten

vergleichbar seien. Dem generellen Ausschluss von in Asien durchgeführten Studien wird nicht gefolgt.

Die Endpunkte beschränkt der pU auf das SVR, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Endpunkte zur Mortalität sowie zur Morbidität sind jedoch ebenfalls relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird keine Einschränkung der Endpunktkategorien vorgenommen.

Weitere Untersuchungen

Der pU beschreibt Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, mit der Triple-Therapie und mit der dualen Therapie. Bei der dualen Therapie beschreibt er separate Ein- und Ausschlusskriterien für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 (inklusive Zirrhose) und therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen entsprechen, bis auf die im Folgenden kommentierten Punkte, den Ein- und Ausschlusskriterien für einen direkten Vergleichs.

Studientyp

Der pU schließt für weitere Untersuchungen mit Ledipasvir/Sofosbuvir sowohl RCT als auch einarmige interventionelle Studien ein. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapien hingegen beschränkt er die Studienauswahl auf RCT. Er begründet diese Einschränkung damit, dass alle Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten mit Genotyp 1 und 3 randomisiert durchgeführt worden seien. Lediglich für Patienten mit einer HIV-Koinfektion läge eine einarmige Studie vor. Damit ist aber grundsätzlich der methodische Ansatz aller historischen Vergleiche inadäquat, da sich die zugrunde liegende Datenbasis zwischen den Vergleichen systematisch unterscheiden kann.

Das systematische Ungleichgewicht der Datenbasis kommt allerdings lediglich bei der Fragestellung 1d zu therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion zum Tragen, da hier auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir eine einarmige Studie vorliegt, auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie einarmige interventionelle Studien aber nicht berücksichtigt wurden. Eine orientierende Recherche zeigt, dass hierdurch potenziell relevante Studien vom pU nicht berücksichtigt wurden und der historische Vergleich für diese Fragestellung daher inhaltlich unvollständig ist (beispielhaft: [11-13], siehe auch Abschnitt 2.11.2.3.2.4). Der pU selbst gibt an, dass er beim historischen Vergleich bei Patienten mit HIV-Koinfektion die Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesem Grund lediglich exemplarisch (also nicht systematisch) dargestellt hat. Bei allen anderen Fragestellungen, für die der pU historische Vergleiche vorlegt (1a bis c) liegen auf beiden Seiten (Ledipasvir/Sofosbuvir und zweckmäßige Vergleichstherapie) ausschließlich Studienarme aus RCT vor, sodass sich die Datenbasis nicht systematisch unterscheidet.

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 Bewertung der Verzerrungsaspekte für alle in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien sowie für die von ihm eingeschlossenen einarmigen Studien, die er ohne vergleichende Bewertung heranzieht.

Da für die nicht adjustierten historischen Vergleiche jeweils nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden und kein Vergleich der Arme innerhalb der Studie erfolgt, sieht der pU eine Bewertung von Verzerrungsaspekten als nicht zielführend an, gibt diese aber trotzdem aus Gründen der Vollständigkeit an. Dieser Begründung wird nicht vollständig gefolgt. Auch bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten können einzelne Aspekte, die die Ergebnisse der ursprünglichen Studie verzerrt haben könnten, beim Vergleich einzelner Arme eine Rolle spielen. So ist beispielsweise relevant, ob bei der Auswertung das ITT-Prinzip gewahrt wurde.

Auch in der vorliegenden Nutzenbewertung wird allerdings auf eine ausführliche Bewertung aller einzelnen Verzerrungsaspekte verzichtet. Innerhalb der bereits vorliegenden großen Unsicherheit der Ergebnisse eines historischen Vergleichs hätte eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung und wird somit als nicht notwendig erachtet. Unbenommen davon wurde für die eingeschlossenen Studien sichergestellt, dass sie grundsätzlich für die vorliegenden Fragestellungen geeignet waren sowie die Ähnlichkeitsannahme nicht in einem zu großen Umfang verletzt war. Des Weiteren wurde geprüft, ob methodische Probleme (z.B. grobe Verletzung des ITT-Prinzips) vorlagen, die die Ergebnisse potenziell so stark verzerren konnten, dass diese nicht mehr für die Nutzenbewertung heranziehbar waren.

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 an, die eingeschlossenen Studien anhand der Kriterien des CONSORT-Statements zu beschreiben. Auch die in Abschnitt 4.3.2.3 ebenfalls dargestellten nicht

vergleichenden (einarmligen), interventionellen Studien beschreibt er anhand der Kriterien des CONSORT-Statements, da aus seiner Sicht TREND- und STROBE-Kriterien ungeeignet wären – ebenso wie das CONSORT-Statement. Da durch die TREND-Kriterien Angaben zur Methodik der Rekrutierung besser abgedeckt werden, gibt der pU an auf das Kriterium Rekrutierung zusätzlich einzugehen, ohne aber die TREND-Kriterien insgesamt anzuwenden.

Patientencharakteristika

Der pU gibt an, dass im Dossier Studien mit Patienten mit den folgenden Patientencharakteristika beschrieben würden: erwachsene Patienten; CHC, überwiegend durch den HCV-Genotyp 1; Patienten mit oder ohne HIV-Koinfektion; Patienten mit und ohne Leberzirrhose sowie Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose; in Bezug auf die antivirale Behandlung der CHC therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten. Im Ergebnis stellt der pU Ergebnisse zu Patientencharakteristika für die folgenden Merkmale dar: Alter, Geschlecht, Zirrhosestatus, HCV-Genotyp, Anteil therapienaiver bzw. therapieerfahrener Patienten, IL28B (Interleukin 28B)-Genotyp und Ausgangsviruslast. Für die Dossierbewertung werden weiterhin Ethnie und Anteil der Therapieabbrecher, nicht jedoch der Anteil therapienaiver bzw. therapieerfahrener Patienten und der IL28B-Genotyp dargestellt. Die Darstellung der Patientencharakteristika im Dossier ist insgesamt sachgerecht.

Endpunkte

Der pU macht Angaben zum SVR, zu UE (einschließlich SUE, Abbrüchen wegen UE und spezifischen UE) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und beschreibt, dass Ergebnisse zum SVR12 (Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA im Blut 12 Wochen nach Behandlungsende) berücksichtigt werden können, wenn keine Daten zum SVR24 (Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA im Blut 24 Wochen nach Behandlungsende) vorliegen. Dies begründet er damit, dass eine ausreichende Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 vorliegt. Der pU räumt zwar ein, dass gelegentlich späte Fälle von Relaps auftreten können, sieht die Dauerhaftigkeit von SVR aber als hinreichend belegt an. Hierzu verweist er auf die Darstellung der Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 im Dossier zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir [14] und die Nutzenbewertung von Sofosbuvir [15]. Darüber hinaus stellt er Analysen zur Konkordanz von SVR12 und SVR24 für die Studien ION-1, ION-2 und LONESTAR mit Ledipasvir/Sofosbuvir dar. Dabei lag der positive Vorhersagewert (positive predictive value) von SVR12 auf den SVR24 für alle Studien bei 100 %.

Da eine hohe Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 für Studien mit Sofosbuvir wie auch mit Ledipasvir/Sofosbuvir besteht, wird der Argumentation des pU gefolgt und in Situationen, in denen lediglich der Endpunkt SVR12 untersucht wurde, von einer Vergleichbarkeit zum SVR24 ausgegangen.

Der pU führt Begründungen zur Patientenrelevanz des SVR an (über Heilung der HCV-Infektion). Das SVR24 wird nicht als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt angesehen, jedoch als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären

Karzinomen eingestuft [15-17] 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 statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 sowie 4.3.2.3) des Dossiers.

Da in der Nutzenbewertung für alle untersuchten Fragestellungen weder relevante Studien für einen direkten Vergleich noch für einen adjustierten indirekten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.11.2.9.2), macht der pU keine Angaben zur entsprechenden statistischen Methodik.

Der pU präsentiert im Rahmen der weiteren Untersuchungen historische Vergleiche und macht in Abschnitt 4.3.2.3 Angaben zu der zugrundeliegenden Methodik. Er bezieht sich dabei auf das in Schöttker et al. [18] beschriebene Vorgehen. Pro Patientengruppe wurden dafür die aus den verschiedenen Studien stammenden Patientenzahlen durch Addition „gepoolt“ und hierauf basierend die Effektmaße berechnet. Die Vorlage von historischen Vergleichen begründet der pU mit der fehlenden Verfügbarkeit von direkt vergleichenden Studien und Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich (siehe auch Abschnitt 2.11.2.9.2). Zum anderen stuft er die aus seinen Auswertungen stammenden Effekte als dramatisch ein, sodass die Vorlage solcher Vergleiche laut IQWiG-Methodenpapier gerechtfertigt sei.

Der pU macht in Abschnitt 4.4.1 Angaben zu seiner Operationalisierung eines dramatischen Effektes. Als Kriterium zur Einstufung als dramatisch greift der pU die im IQWiG Methodenpapier [19] angegebenen Simulationsergebnisse von Glasziou et al. [20] auf, wonach ein beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden könne. Basierend auf diesen Ergebnissen schlagen Glasziou et al. ein relatives Risiko von 10 (bzw. 1/10) und größer (bzw. kleiner) in Verbindung mit einer statistischen Signifikanz zum Niveau von 1 % vor, um sicherzugehen, dass tatsächlich ein Behandlungseffekt vorliegt. Im Gegensatz hierzu ordnet der pU einen Effekt bei einem relativen Risiko von 1/5 und kleiner als dramatisch ein.

Die genannte Operationalisierung zur Einordnung eines dramatischen Effekts nach Glasziou et al. [20] dient als Orientierung. D. h. ein beobachteter Effekt wird dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar angesehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant ist und als geschätztes relative Risiko ausgedrückt der Wert im Bereich von 10 oder höher (bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger) liegt. Eine Erhöhung bzw. Senkung des Risikos um das Zehnfache spiegelt in der Regel 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.

Für die aus den historischen Vergleichen resultierenden Ergebnisse wurden die beschriebenen Kriterien angewandt, um eine Einordnung der Effektgröße vorzunehmen. Die Einordnung des beobachteten Effekts als „dramatisch“ wird als notwendige Bedingung für die Ableitung eines Zusatznutzens (oder größeren Schadens) aus historischen Vergleichen eingestuft. Im Falle des Endpunktes SVR betrachtet der pU hierzu die Anteile der Non-Responder. Da für diesen Endpunkt bereits im Kontrollarm relativ hohe Anteile von Patienten mit Response vorliegen und somit eine Verzehnfachung des Risikos nicht möglich ist, wird dem Vorgehen des pU gefolgt.

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 fragestellungsübergreifend kommentiert, während der Kommentar zum Studienpool in die entsprechenden Fragestellungen unterteilt ist.

Zur Fragestellung 1a bis 1d legt der pU historische Vergleiche zwischen der Intervention Ledipasvir/Sofosbuvir und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei ist der historische Vergleich zur Fragestellung 1d jedoch aufgrund des systematischen Ungleichgewichts der Datenbasis inhaltlich unvollständig und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Zur Fragestellung 2 und Fragestellung 3 präsentiert der pU lediglich nicht vergleichende Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Diese werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus präsentiert der pU für die Teilpopulation der therapieerfahrenen Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Triple-Therapie angesprochen haben, ebenfalls nicht vergleichend 3 Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir. Auch diese Daten werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Zur Fragestellung 4 legt der pU keine Daten vor.

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, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU gibt an, für die Fragestellungen 1a, 1b, 1c, 1d, 2 und 3 eine Informationsbeschaffung durchgeführt zu haben, um Studien für einen direkten Vergleich auf Basis von RCTs zu identifizieren. Dabei identifiziert er für keine der Fragestellungen eine entsprechende Studie.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist 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. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Es wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichenden Studien zu Ledipasvir/Sofosbuvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, hat er zur Identifizierung relevanter Studien für einen historischen Vergleich separate Recherchen durchgeführt.

Hierfür legt der pU eine Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel (Fragestellung 1a, 1b, 1c, 1d, 2 und 3), eine Recherche zur Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV (Fragestellung 1a, 1c) und eine Recherche zur dualen Therapie mit PEG/RBV (Fragestellung 1b, 1d) vor.

Weitere Untersuchungen nach dem zu bewertenden Arzneimittel**Studienliste des pU**

Die Studienliste des pU ist vollständig.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen historischen Vergleich hat der pU eine bibliografische Recherche für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und Embase für die Fragestellung 1d in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Für diese Fragestellung schließt der pU laut seiner Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.11.2.1) auch einarmige Studien ein. Durch die Verwendung eines RCT Studienfilters konnten diese aber vom pU nicht vollständig identifiziert werden

Außerdem macht der pU für die Fragestellungen 2 und 3 keine Angaben zu dem Ergebnis der bibliografischen Recherche. Es ist unklar, ob der pU für diese Fragestellung das Rechercheergebnis selektiert hat. Eine Prüfung dieser Recherche war deshalb nicht möglich.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen historischen Vergleich hat der pU eine Suche in Studienregistern für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Bei der Dokumentation der Ergebnisse der Studienregistersuche für die Fragestellungen 2 und 3 ergaben sich mehrere Inkonsistenzen. Die Anzahl der relevanten Studienregistereinträge und Studien stimmt in der Darstellung der relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.3, Tabelle 4-36) und im resultierenden Studienpool (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.4, Tabelle 4-37) nicht überein. Die Dokumentation des Ergebnisses der Studienregistersuche kann daher nicht nachvollzogen werden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen nach dem zu bewertenden Arzneimittel ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Für die Fragestellungen 1a (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose) und 1c (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1) wurde als zusätzlich potenziell relevante Studie die japanische Studie GS-US-337-0113 [21] des pU identifiziert (siehe auch Abschnitte 2.11.2.3.2.1 und 2.11.2.3.2.3). Für Fragestellungen 1b, 1d, 2 und 3 wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

Weitere Untersuchungen zur Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen historischen Vergleich hat der pU eine bibliografische Recherche zur Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Recherche ergaben sich mehrere Inkonsistenzen. Die Anzahl der relevanten Publikationen stimmt in den Flussdiagrammen (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.2, Seite 114, 115), in der Darstellung im Text (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.2, Seite 112-113) und im resultierenden Studienpool (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.4, Tabelle 4-37) nicht überein. Die Dokumentation des Ergebnisses der bibliografischen Recherche kann daher nicht nachvollzogen werden.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen historischen Vergleich hat der pU eine Suche in Studienregistern zur Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zu weiteren Untersuchungen nach Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zu weiteren Untersuchungen nach der Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine zusätzlich relevanten Studien zur Triple-Therapie identifiziert.

Weitere Untersuchungen zur dualen Therapie mit PEG/RBV***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis auf Unvollständigkeit der Studienliste des pU.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen historischen Vergleich hat der pU eine bibliografische Recherche zur dualen Therapie mit PEG/RBV durchgeführt.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Recherche ergaben sich mehrere Inkonsistenzen bei der Anzahl der relevanten Publikationen. Die Anzahl der relevanten Publikationen stimmt in den Flussdiagrammen (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.2, Seite 119, 120), in der Darstellung im Text (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.2, Seite 116-118) und im resultierenden Studienpool (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.4, Tabelle 4-37) nicht überein. Die Dokumentation des Ergebnisses der bibliografischen Recherche kann daher nicht nachvollzogen werden.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen historischen Vergleich hat der pU eine Suche in Studienregistern zur dualen Therapie mit PEG/RBV durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche des pU zu weiteren Untersuchungen nach dualer Therapie mit PEG/RBV ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zu weiteren Untersuchungen nach der dualen Therapie mit PEG/RBV ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Der pU schließt für weitere Untersuchungen mit Ledipasvir/Sofosbuvir sowohl RCT als auch einarmige interventionelle Studien ein. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapien hingegen beschränkt er die Studiauswahl auf RCT. Damit ist grundsätzlich der methodische Ansatz aller historischen Vergleiche inadäquat, da sich die zugrunde liegende Datenbasis zwischen den Vergleichen systematisch unterscheiden kann.

Dieses systematische Ungleichgewicht der Datenbasis kommt allerdings lediglich bei der Fragestellung 1d zu therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion zum Tragen, da hier auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir eine einarmige Studie vorliegt, auf der Seite der Vergleichstherapie einarmige interventionelle Studien aber nicht berücksichtigt wurden.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Recherche für die Fragestellung 1d dazu, ob in den historischen Vergleichen eine relevante Datenmenge von einarmigen Studien vom pU nicht berücksichtigt wurde.

Für Fragestellung 1d wurden weitere potenziell relevante randomisierte und nicht randomisierte Studien identifiziert (beispielhaft: [11-13], siehe auch Abschnitt 2.11.2.3.2.4).

Für alle anderen Fragestellungen wurden keine weiteren relevanten Studien zur dualen Therapie identifiziert.

2.11.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

2.11.2.3.2.1 CHC Genotyp 1 therapienaive Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1a)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 1a vor.

Historischer Vergleich

Der pU legt einen historischen Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit Boceprevir (BOC) oder Telaprevir (TVR) + PEG + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose vor. Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir schließt der pU den Studienarm LDV/SOF 12 Wochen (Behandlungsdauer) der RCT ION-1 [22], die Studienarme LDV/SOF 8 Wochen und LDV/SOF 12 Wochen der RCT ION-3 [23] und Gruppe 1 (LDV/SOF 8 Wochen Behandlungsdauer) und Gruppe 2 (LDV/SOF 12 Wochen Behandlungsdauer) der Kohorte 1 der RCT LONESTAR [24] ein. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU den Studienarm T12PR der RCT ADVANCE [25,26], die Studienarme T12PR24 (randomly assigned) und T12PR48 (non-randomly assigned) der RCT ILLUMINATE [27], die 4 Studienarme (q8h alfa-2a, q8h alfa-2b, q12h alfa-2a, q12h alfa-2b) der RCT Marcellin 2011 [28,29], die 2 Studienarme TVR twice daily und TVR every 8 hours der RCT OPTIMIZE [30], den Studienarm BOC + PR der RCT Manns 2014 [31] sowie die Gruppe 2 (BOC + PEG + RBV RGT) der RCT SPRINT-2 [32,33] ein.

Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir schließt der pU die Studie GS-US-337-0113 nicht ein. Diese randomisierte Studie wurde in Japan durchgeführt, es liegen Ergebnisse einer Interimanalyse vor. In die Studie eingeschlossen wurden sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 jeweils mit und ohne Zirrhose. Die Patienten wurden jeweils über 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt. Relevant für Fragestellung 1a ist die Gruppe 1 (therapienaive Patienten, behandelt mit Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen). Der pU sieht die Studie als nicht relevant für den deutschen Versorgungskontext an, stellt die Daten aber ergänzend und nicht vergleichend dar. Er schließt die Studie mit folgender Begründung aus: die gewichtsadaptierte Dosierung in Japan ist geringer als in den deutschen Fachinformationen; der vorherrschende Subtyp des Genotyp 1 bei asiatischen Patienten ist 1b; das mediane Alter in der Studie ist höher als in den anderen Studien des pU; der Anteil an Frauen ist viel höher als üblicherweise in Studien mit CHC-Patienten mit Genotyp 1; der Anteil der Patienten mit hoher Viruslast ist höher als in den anderen Studien. Darüber hinaus sei die Ansprechrates bei japanischen Patienten

üblicherweise höher als bei kaukasischen Patienten. Der Begründung des pU wird nicht gefolgt, da alle genannten Punkte keine Ausschlussgründe darstellen und teilweise auch für die anderen Studien zum historischen Vergleich gelten. Die Studie ist daher relevant für die Fragestellung 1a. Die Ergebnisse der Studie GS-US-337-0113 stellen das Gesamtergebnis allerdings nicht in Frage, da sie zum einen im Bereich der anderen vom pU eingeschlossenen Studien liegen und zum anderen die Patienten der Studie nur ca. 17 % der Gesamtzahl der Patienten in allen eingeschlossenen Studien ausmachen. Deshalb werden die Ergebnisse des Studienpools des pU zur Nutzenbewertung herangezogen.

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

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 1b vor.

Historischer Vergleich

Der pU legt einen historischen Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der dualen Therapie mit PEG + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose vor. Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir schließt der pU die Studienarme LDV/SOF 12 Wochen (Behandlungsdauer) und LDV/SOF 24 Wochen der RCT ION-1 [22] ein. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU den Studienarm PR der RCT ADVANCE [25,26], den Studienarm PBO + pegINF α /RBV der RCT Bronowicki 2014 [34], den Studienarm Placebo + P/R der RCT COMMAND-1 [35], den Studienarm Placebo + Peg-INF α -2a/RBV der RCT JUMP-C [36], den Studienarm Placebo + Peg-INF α -2a/RBV der RCT PROPEL [37], jeweils den Studienarm Placebo group der RCT QUEST-1 und QUEST-2 [38,39], den Studienarm PR48 aus dem Part 1 der RCT SPRINT-1 [40] sowie den Studienarm Group 1 der RCT SPRINT-2 [32,33,41] ein.

2.11.2.3.2.3 CHC Genotyp 1 therapieerfahrene Patienten (Fragestellung 1c)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 1c vor.

Historischer Vergleich

Der pU legt einen historischen Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Tripletherapie mit Boceprevir (BOC) oder Telaprevir (TVR) + PEG + RBV für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 vor.

Für therapieerfahrene Patienten schließt der pU auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir die Gruppe 16 (LDV/SOF 12 Wochen Behandlungsdauer) des Part 6 der RCT ELECTRON [42], die Gruppe 4 (LDV/SOF 12 Wochen Behandlungsdauer) der Kohorte 2 der RCT LONESTAR [24], die Studienarme LDV/SOF 12W und LDV/SOF 24W der RCT ION-2 [43] und den Arm LDV/SOF 24W der RCT GS-US-337-0121 [44] ein. Auf der Seite der

zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU den Arm TVR/PR der RCT ATTAIN [45,46], den Arm T12PR48 der RCT REALIZE [47], die Gruppe 2 der RCT RESPOND-2 [48] und den Arm BOC/PEG2a/R der RCT Flamm 2013 [49] ein.

Die Studie GS-US-337-0121 ist zwar potenziell relevant, allerdings ist die Relevanz dieser Studie auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht abschließend zu klären und die Studie insgesamt nicht bewertbar, da weder ein Studienbericht noch eine Vollpublikation noch ein ausführlicher Registerbericht vorliegt. Die Studie wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die japanische Studie GS-US-337-0113 schließt der pU wie für Fragestellung 1a auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht ein, obwohl die Einschlusskriterien erfüllt sind (siehe auch Abschnitt 2.11.2.3.2.1). Die Studie wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da bei Fragestellung 1c die Patienten der Studie einen wesentlichen Anteil (ca. 39 %) an der Gesamtzahl der Patienten in allen eingeschlossenen Studien ausmachen.

Weitere Untersuchungen

Der pU stellt ergänzend und nicht vergleichend Daten aus den Studien GS-US-337-0121, ION-2 und LONESTAR zum SVR für Patienten mit einem Versagen einer PI-basierten Triple-Therapie dar. Er ist der Ansicht, dass nach einer erfolglosen Behandlung mit einer Triple-Therapie aus PI + PEG + RBV eine weitere PI-basierte Triple-Therapie nicht zweckmäßig sei. Es lägen keine ausreichenden Daten vor und zudem sei mit Kreuzresistenzen zu rechnen. Da hier sowohl Daten zu Nebenwirkungen als auch ein Vergleich fehlen, werden diese Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

2.11.2.3.2.4 CHC Genotyp 1 Patienten mit HIV-Koinfektion (Fragestellung 1d)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 1d vor.

Historischer Vergleich

Für **therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion** legt der pU einen historischen Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV vor. Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir schließt der pU die nicht randomisierte, einarmige Studie ERADICATE [50] ein. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU den Arm PEG+RBV der RCT Laguno 2004 [51], die beiden Studienarme der RCT Laguno 2009 [52], den Arm Ribavirin 1000/1200 mg/day der RCT Rodriguez-Torres 2012 [53], den Kontrollarm (Placebo + PEG + RBV) der RCT Sulkowski 2013a [54] und den Arm P-R der RCT Sulkowski 2013b [55] ein.

Die Recherche des pU ermöglicht für diese Teilfragestellung keinen geeigneten Studienpool (siehe Abschnitt 2.11.2.1). Tatsächlich wurden in einer orientierenden Recherche weitere einarmige Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, die als potenziell

relevant anzusehen sind. Das ist zum einen die Studie von Osinusi et al. 2012 [11], die eine Auswertung von 2 offenen Studien des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) darstellt. In der Studie wurden therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion mit Peginterferon alfa-2a oder Peginterferon alfa-2b, jeweils in Kombination mit Ribavirin behandelt. Zum anderen wurde die Studie von Rivero-Juarez et al. 2014 [12] identifiziert, in der insgesamt 195 therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion mit Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin über 48 oder 72 Wochen behandelt wurden.

Darüber hinaus ist eine weitere RCT identifiziert worden, die der pU nicht in seinen Studienpool einschließt. Dabei handelt es sich um die Studie PERICO [13], die Peginterferon alfa-2a in Kombination mit einer gewichtsabhängigen Dosierung von Ribavirin oder einer 4-wöchigen fixen Dosis (2000 mg) Ribavirin, gefolgt von der Standarddosierung untersucht. Die Patienten (therapienaiv, Genotyp 1 und 4) wurden response-gesteuert über 48 oder 72 Wochen behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit den Genotypen 1 bis 4, davon waren 80 % mit den Genotypen 1 oder 4 infiziert. Wiederum knapp 80 % der Patienten dieser Teilpopulation (GT1 und 4) waren mit dem Genotyp 1 infiziert.

Die zusätzlich identifizierten Studien sind alle in der Ergebnissicherheit eingeschränkt. Beispielsweise aufgrund der Therapiedauer, die response-gesteuert bis zu 72 Wochen betragen konnte (Rivero-Juarez 2014, PERICO) oder aufgrund der Dosierung der Wirkstoffe (Osinusi 2012). Auch die vom pU eingeschlossenen Studien weisen vergleichbare Unsicherheiten auf. Beispielsweise weicht das Dosierungsschema der Wirkstoffe in den Studien Laguno 2004 und Laguno 2009 deutlich von den Vorgaben der Fachinformationen ab, darüber hinaus liegt der Anteil der Patienten mit Genotyp 4 in der Studie Laguno 2009 deutlich über 20 %. Die Ergebnisse der größten vom pU eingeschlossenen Studie, Rodriguez-Torres 2012, sind nicht sinnvoll interpretierbar, da der Anteil der Patienten, die die 48-wöchige Behandlung beendeten und für die daher Werte zum SVR vorlagen, unter 50 % lag. Auch in der Studie Sulkowski 2013b brachen im relevanten Studienarm 41 % der Patienten die Behandlung ab.

Aufgrund des unvollständigen Studienpools für diese Teilfragestellung wird dieser historische Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für **therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion** legt der pU keine Daten zum Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.11.2.3.2.5 CHC Genotyp 1/4 Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Fragestellung 2)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 2 vor.

Weitere Untersuchungen

Der pU legt nicht vergleichende Daten der Studie SOLAR-1 vor [4]. Diese sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 2.7)

2.11.2.3.2.6 CHC Genotyp 3 (Fragestellung 3)**Direkter Vergleich**

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Fragestellung 3 vor.

Weitere Untersuchungen

Der pU legt nicht vergleichende Daten der Studie ELECTRON-2 vor [5]. In diese offene Studie wurden therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 3 eingeschlossen und in 2 Studienarmen über 12 Wochen mit LDV/SOF bzw. LDV/SOF in Kombination mit RBV behandelt. Die Behandlungsdauer ist für diese Patientenpopulation mit 12 Wochen gemäß der Zulassung [10] zu kurz. Die Studie ist damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Zudem fehlt ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.11.2.3.2.7 CHC Genotyp 4 (Fragestellung 4)

Zur Fragestellung 4 legt der pU keine Daten vor.

2.11.2.3.2.8 Zusammenfassung / Konsequenzen

Die vom pU präsentierten historischen Vergleiche für die Fragestellungen 1a, 1b und 1c werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der historische Vergleich zur Fragestellung 1d (Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion) ist inhaltlich unvollständig und daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Die für die Fragestellungen 2 und 3 vorgelegten nicht vergleichenden Daten sind für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht geeignet. Für Fragestellung 4 hat der pU keine Daten vorgelegt.

2.11.2.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier wurden keine randomisierten kontrollierten direkt vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir herangezogen.

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 Ledipasvir/Sofosbuvir herangezogen.

2.11.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden zur Beschreibung des Zusatznutzens weitere Untersuchungen von Ledipasvir/Sofosbuvir herangezogen. Der pU legt historische Vergleiche vor, in die einzelne Studienarme aus RCT sowie bei Fragestellung 1d aus einer einarmigen, interventionellen Studie eingingen.

2.11.2.7.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.2.1) des Dossiers. Die Studien sind jeweils nachvollziehbar beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde vom pU nicht weiter kommentiert.

2.11.2.7.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.2 der Dossierbewertung beschrieben wurde, wird eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien im Rahmen der historischen Vergleiche als nicht notwendig erachtet, weswegen auf eine Kommentierung der Ergebnisse des pU an dieser Stelle verzichtet wird.

Darüber hinaus wurden aber verschiedene Aspekte identifiziert, die zu einer weiteren Erhöhung der Unsicherheit der Ergebnisse aus den historischen Vergleichen führen.

Für den Endpunkt SVR war insbesondere bei vielen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar, wieviele fehlende Werte vorlagen. Es lag allerdings keine Studie mit nachweislich über 30 % fehlenden Werten ohne geeignete Ersetzungsstrategie vor. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips durch die Ersetzung von fehlenden Werten für diesen Endpunkt erwies sich bereits in früheren Dossierbewertungen für RCTs [56] als problematisch und wurde in verschiedenen Sensitivitätsanalysen untersucht. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der historischen Vergleiche nur in solchen

Fällen herangezogen, in denen dramatische Effekte wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben vorliegen. Die Problematik der adäquaten Ersetzung fehlender Werte für den SVR wird dabei als eine weitere Unsicherheit in den Ergebnissen angesehen. Sie verdeutlicht jedoch noch einmal die Wichtigkeit einer strengen Definition des dramatischen Effektes.

Für die Endpunktkategorien Mortalität und unerwünschte Ereignisse liegen außerdem unterschiedlich lange Behandlungsdauern und damit in der Regel auch einhergehend unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (siehe auch Abschnitte 2.3.1.2, 2.4.1.2 und 2.5.1.2). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer können im Arm der zweckmäßigen Vergleichstherapie allein deshalb mehr Ereignisse registriert werden als im Interventionsarm, ohne dass dies zwangsläufig auf die Vergleichstherapie selbst zurückzuführen ist. Es liegt damit eine Verzerrung zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Je nach Fragestellung liegen dabei unterschiedlich lange Beobachtungsdauern in den einzelnen Armen vor. Die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken stellen aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer (und damit auch Beobachtungsdauer) keine adäquate Auswertung dar und finden daher nur eingeschränkte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung.

Im Fall von statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir kann bei bekannter Richtung der Verzerrung zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir ein höherer Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet werden. Liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir vor, kann besonders in solchen Situationen, in denen die Beobachtungsdauern sehr stark voneinander abweichen, wie beispielsweise in Fragestellung 1a (therapienaive Patienten ohne Zirrhose) 8 bzw. 12 Wochen Behandlung vs. response-gesteuerte Behandlung 24 Wochen, 28 Wochen oder 48 Wochen, für die betroffenen Endpunkte keine abschließende Beurteilung erfolgen. Die Ergebnisse können lediglich dazu herangezogen werden, um Anzeichen für einen größeren Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir auszuschließen. In Situationen, in denen die Unterschiede in der Beobachtungsdauer nicht derart groß sind, können die Ergebnisse unter Berücksichtigung der erhöhten Unsicherheit der hier ohnehin schon sehr unsicheren Datensituation durch Ansetzen der Kriterien für einen dramatischen Effekt herangezogen werden.

2.11.2.7.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3.3) 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 relevante Teilpopulationen fehlen.

Nutzenendpunkte

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

Wie in Abschnitt 2.11.2.2 beschrieben stellt das 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 [15-17]).

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 allerdings lediglich Daten für die Intervention Ledipasvir/Sofosbuvir vorhanden, nicht aber für die zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen

Die Ergebnisse zur Gesamtrate UE werden für die Fragestellungen nur ergänzend ohne Effektschätzer dargestellt und fließen nicht in die Bewertung ein, da auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthalten sind.

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

Der pU schließt Auswertungen zu schweren UE nach der Gilead Sciences, Inc. (Gilead) Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities [57] in seine Bewertung ein. Die GSI-Skala ist nach Aussage des pU im Wesentlichen identisch mit der DAIDS-Skala Version 1.0 (Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events) [58]. Unterschiede betreffen vereinzelte Laborparameter, die im Dossier aber nicht berichtet werden. 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. Darüber hinaus liegen für die historischen Studien zu den Vergleichstherapien keine Angaben zu verwendeten Skalen vor. Der Endpunkt wird somit nicht eingeschlossen.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Für Abbrüche wegen UE sind verschiedene Operationalisierungen möglich:

- dauerhafter Abbruch einer oder mehrerer der Studienmedikationen wegen UE,
- dauerhafter Abbruch aller Studienmedikationen wegen UE.

Die für die Nutzenbewertung als relevant herangezogene Operationalisierung ist der Abbruch aller Studienmedikationen, da dieser dem Endpunkt Abbruch wegen UE entspricht. Da es sich bei Ledipasvir/Sofosbuvir um eine Fixkombination handelt, können bei einem Therapieabbruch nur beide Wirkstoffe abgesetzt werden. Bei den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht teilweise eine Unsicherheit hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts.

- UE von besonderem Interesse: nicht eingeschlossen

Der pU stellt im Dossier Anämie als UE von besonderem Interesse dar. Die Ergebnisse zu UE sind insgesamt aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern nur sehr eingeschränkt interpretierbar. Aus diesem Grund werden UE von spezifischem Interesse nicht eingeschlossen.

Kommentare zu Ergebnissen

Notwendigkeit eigener Berechnungen

Durch den pU erfolgte keine Durchführung eines statistischen Tests. Für die Einschätzung eines dramatischen Effektes wurden daher eigene Berechnungen vorgenommen. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden der Schätzer und das zugehörige Konfidenzintervall mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen berechnet.

Darüber hinaus ergaben sich bei der Überprüfung der vom pU vorgelegten Daten Unterschiede, die zum Teil zu einer Neuberechnung führten. Die Diskrepanzen werden im Folgenden kurz erläutert.

Bei Fragestellung 1a (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose) fehlte auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir die japanische Studie GS-US-337-0113. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlten beim Endpunkt Mortalität die Daten der Studien SPRINT-2. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE ergaben sich bei der Studie Marcellin 2011 Diskrepanzen in den Ereignissen zwischen den Daten des pU einerseits und der Publikation zur Studie [28,29] und den Dossierbewertungen zu Sofosbuvir und Telaprevir

[15,17] andererseits. Dabei war die Anzahl der Abbrüche im Modul 4 des Dossiers mit insgesamt 23 Ereignissen höher als in der Publikation und den früheren Dossierbewertungen (13 Ereignisse) und beruht möglicherweise auf unterschiedlichen Operationalisierungen des Endpunkts, je nach Anzahl der abgesetzten Wirkstoffe. Die für die Nutzenbewertung als relevant herangezogene Operationalisierung ist der Abbruch aller Studienmedikationen (siehe auch Abschnitt 2.11.2.7.3). Bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UE sind die identifizierten Diskrepanzen insgesamt vernachlässigbar, sodass bei Fragestellung 1a von einer Neuberechnung der Daten größtenteils abgesehen wurde. Neu berechnet wurden die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE. Die Studie GS-US-337-0113 wurde nicht in die Berechnungen einbezogen.

Bei Fragestellung 1b (therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose) ist beim Endpunkt SVR die Übertragbarkeit der Studien PROPEL und SPRINT-1 auf die relevante Patientenpopulation fraglich. In die Studie PROPEL [37] wurden auch Patienten mit Genotyp 4 eingeschlossen. Der Anteil der Patienten mit Genotyp 4 in der relevanten Teilpopulation ist unklar. In der Studie SPRINT-1 [40] wechselten 36 von 104 Patienten im relevanten Studienarm zu einer Triple-Therapie mit Boceprevir [59], verbleiben aber bei der Auswertung im Studienarm. Diese Unsicherheiten sind aber eher zum Vorteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation der Patienten mit Zirrhose vor, sondern lediglich die Daten der Gesamtpopulationen. Da der Anteil der relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation in den Studien weit unter 80 % liegt, können die Daten für die Gesamtpopulation nicht herangezogen werden. Der pU hat keine Anstrengungen unternommen, für die relevante Teilpopulation Daten zusammenzustellen. Die Auswertung der Daten seiner eigenen Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir für diese Teilpopulationen wäre eine Möglichkeit gewesen, Anfragen an Autoren und Sponsoren der Studien zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien eine andere. Von einer Neuberechnung der Daten wurde abgesehen.

Bei Fragestellung 1c (therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1) fehlte ebenfalls auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir die japanische Studie GS-US-337-0113. Die Studie GS-US-337-0121 hingegen wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, da keine Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Registerbericht vorliegen und somit die Relevanz nicht abschließend zu klären ist. Die Daten zu Ledipasvir/Sofosbuvir wurden für alle Endpunkte neu berechnet. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben sich bei den Endpunkten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ebenfalls gravierende Unterschiede, sodass diese Endpunkte neu berechnet wurden: Bei der Studie REALIZE schließt der pU die Gesamtpopulation des relevanten Studienarmes ein (266 Patienten). Da aber die relevante Teilpopulation (149 Patienten) nur 56 % der Gesamtpopulation beträgt, kann diese nicht herangezogen werden. Daten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation der Studie REALIZE liegen aus der Dossierbewertung von Telaprevir für Null-Responder und Partial-Responder ohne Zirrhose vor (121 Patienten, 81 % der relevanten Teilpopulation) [17]. Daten für Relapser mit Zirrhose fehlen. Bei der Studie

RESPOND-2 fehlt der Studienarm Gruppe 3 (BOC + PEG + RBV fix), in dem 22 Patienten eine Zirrhose hatten und die relevante Teilpopulation darstellen [48]. Daten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen für diese Patienten sind im Supplement zur Studie enthalten [60]. Beim Endpunkt Mortalität sind bei der Studie ATTAIN in der Dossierbewertung zu Simeprevir 3 Todesfälle verzeichnet [46], die der pU in Modul 4 seines Dossiers nicht aufführt. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE wertet der pU aus der Studie ATTAIN die Patienten aus, die mindestens einen Wirkstoff abgesetzt haben (47 Patienten mit Ereignis) [45], in der Dossierbewertung zu Simeprevir [46] sind hingegen 21 Patienten aufgeführt, die alle 3 Wirkstoffe abgebrochen haben. Diese Operationalisierung ist die relevante Operationalisierung für die Nutzenbewertung (siehe auch Abschnitt 2.11.2.7.3). Insgesamt war der Effekt der Abweichungen nicht einschätzbar, sodass die Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen neu berechnet wurden.

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Auswertungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien vor. Daher erfolgt für diesen Endpunkt keine Kommentierung.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU gibt an, keine Subgruppenanalysen entsprechend der Anforderungen des Dossiers vorzulegen, da keine direkt vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung standen. Er stellt daher ersatzweise und nicht vergleichend Ergebnisse für die in den Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir untersuchten Subgruppen dar. Da keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegen, werden die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen nicht kommentiert.

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 (historische Vergleiche)

Der pU macht Angaben zur Evidenzstufe der vorgelegten historischen Vergleiche und beurteilt die Aussagekraft der Nachweise unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren.

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 maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden, 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 2.11.2.7.2 zur Einordnung eines

Effekts als „dramatisch“). Hinweise für einen Zusatznutzen lassen sich auf Basis nicht adjustierter historischer Vergleiche in der Regel nicht ableiten.

Aussagekraft der Nachweise bei nicht vergleichenden Daten

Der pU leitet auf Basis von nicht vergleichenden Daten für Fragestellung 2 und 3 einen Anhaltspunkt bzw. Hinweis auf einen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit den fehlenden Therapieoptionen für Patienten mit dekompensierter Zirrhose, zum anderen mit einem SVR von 100 % trotz verkürzter Behandlungsdauer bei therapienaiven Patienten mit CHC Genotyp 3 und Zirrhose. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aus den vorgelegten Daten kann mangels eines Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

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 Ledipasvir/Sofosbuvir auf Basis einer Zusammenfassung der Ergebnisse, gegliedert nach den Patientengruppen und der jeweiligen Vergleichstherapie.

Für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1, mit oder ohne Zirrhose, sowie für therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 postuliert der pU jeweils einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion leitet er aufgrund der einseitigen Berücksichtigung von RCT auf Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose postuliert er trotz des fehlenden Vergleichs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 3 nimmt er aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten und der verkürzten Behandlungsdauer von 12 Wochen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen an.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt. Aufgrund der unsicheren Datenlage können lediglich beim Vorliegen dramatischer Effekte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.11.2.7.2). Für die Fragestellungen 1d, 2 und 3 sind, wie oben beschrieben, die vorgelegten Daten ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (Abschnitte 2.6, 2.7, 2.8).

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 Ledipasvir/Sofosbuvir eingesetzt.

2.11.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden historische (nicht adjustierte indirekte) Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir vom pU herangezogen. Der pU begründet dieses Vorgehen durch fehlende Studien zum direkten Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir mit anderen Therapien, sodass weder direktvergleichende Evidenz vorgelegt werden konnte, noch adjustierte indirekte Vergleiche (aufgrund fehlender Brückenkomparatoren) möglich waren. Die vorgelegten Daten historischer 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 historische Vergleiche vorlegt.

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) warum aus seiner Sicht das SVR patientenrelevant ist und quantifizierbare Ergebnisse als Surrogat für krankheitsbedingte Morbidität liefert.

Der pU sieht das SVR als patientenrelevanten Endpunkt im Hinblick auf die krankheitsbedingte Morbidität an, denn das 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 SVR 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 SVR als validierten Surrogatparameter für die Krankheitsprogression unterstützen [61-78].

Da der pU keine neuen Daten zur Validierung des SVRs vorgelegt hat, wird der Endpunkt hinsichtlich seines Ausmaßes weiterhin (wie auch in den Nutzenbewertungen von Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir und Simeprevir) 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

Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) wird entsprechend der Fachinformation [10] bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet. Die Zielpopulation umfasst alle Patienten mit Genotyp 1 oder 4. Ledipasvir/Sofosbuvir darf auch bei Patienten mit dem Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp 3 angewendet werden, wenn sie unter einer Zirrhose leiden und/oder bei denen eine vorherige Behandlung versagt hat.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf erwächst laut pU aus den bisher unzureichenden Therapiemöglichkeiten für Patienten mit CHC, bei denen eine Triple-Therapie mit einem Protease-Inhibitor der ersten Generation versagt hat, nicht geeignet ist oder Nebenwirkungen das Therapiemanagement erschweren. Weiterhin bedürfen Patienten mit Zirrhose einer wirksameren Therapie.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einer Prävalenz der CHC in der deutschen Bevölkerung von 0,5 % (0,3 % bis 0,6 %) aus. Diese Prävalenzrate liegt im Rahmen 3 publizierter Schätzungen: einer Studie, die in den Jahren 1993 bis 1996 durchgeführt wurde, des Bundes-Gesundheitssurveys des Jahres 1998 und einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, die in den Jahren 2008 bis 2011 durchgeführt wurde [79-81]. Die geschätzte Prävalenz umfasst sowohl unentdeckte als auch diagnostizierte Fälle.

Der pU setzt die GKV-Bevölkerung der über 17-Jährigen gemäß Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit mit 58 745 024 GKV-Versicherten an [82]. Somit ergibt sich laut pU eine Population von 293 725 erwachsenen gesetzlich versicherten Patienten mit CHC.

Für die Einteilung der Zielpopulation nach Genotyp, HIV-Koinfektion und Zirrhose legt der pU die Publikation Hüppe et al. (2008) [83] zugrunde. Der pU gibt an, dass die Datenbank in der Publikation Hüppe et al. (2008) [83] als repräsentativ gelten könne, da eine große Stichprobe der Patienten mit CHC (10 326) in Deutschland analysiert wird. Die Patientendaten wurden von 352 hepatologischen Schwerpunktpraxen und Klinikambulanzen erhoben. Daraus ergibt sich ein Anteil von Genotyp 1 mit 61,7 %, Genotyp 2 mit 6,9 %, Genotyp 3 mit 28,0 %, Genotyp 4 mit 3,2 % und Genotyp 5 und 6 mit jeweils 0,1 %. Um die Unsicherheit abzubilden, zieht der pU 5 weitere Quellen mit Angaben Verteilung der HCV-

Genotypen heran und gibt 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 %). Der Publikation Hüppe et al. (2008) [83] ist weiterhin zu entnehmen, dass 4,7 % der Patienten mit CHC eine HIV-Koinfektion haben. Des Weiteren gibt der pU auf Basis dieser Publikation an, dass 6,6 % der Patienten mit CHC eine Zirrhose haben.

Den Anteil der therapieerfahrenen Patienten in der GKV-Zielpopulation, bestimmt der pU anhand der Literatur. Jedoch variiert das Ergebnis verschiedener Studien stark. So beträgt dieser Anteil 17,1 % [84], 45,3 % [85] bzw. 60 % [86]. Dem pU ist bewusst, dass dieser Anteil mit Unsicherheit behaftet ist. Er setzt unabhängig vom Genotyp einen Anteil von 30 % an.

Den Anteil der Patienten mit Genotyp 3 mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung berechnet der pU folgendermaßen: Er teilt diese Patientengruppe in therapienaive Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion. Er bestimmt deren Anzahl mit jeweils 3780 und 24 673 Patienten.

Der pU weist 290 Genotyp-1 und Genotyp-4 Patienten mit dekompensierter Zirrhose aus.

Zusammen mit 181 228 Genotyp-1-Patienten sowie 9399 Genotyp-4-Patienten ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 219 080.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Institut teilt grundsätzlich die Einschätzung des pU und hält das Vorgehen des pU bei Ermittlung der GKV-Zielpopulation für angemessen.

Die meisten Angaben zur Ermittlung der Zielpopulation entnimmt der pU aus Hüppe et al. (2008) [83], die als repräsentativ eingeschätzt werden. Davon abweichend ist die Spanne der Angaben für die therapieerfahrenen Patienten von 17,1 % bis 60 %, die sich aus 3 Publikationen ergibt, aufgrund der heterogenen Datenlage mit großer Unsicherheit behaftet. Nichtsdestotrotz ist der vom pU angesetzte Anteil der therapieerfahrenen Patienten (30 %) in seiner Größenordnung plausibel.

Bei rechnerischer Prüfung der Angabe für die therapienaiven Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose ergibt sich eine nicht erklärbare Abweichung von 20 Patienten (3800 vs. pU: 3780).

Außerdem ist es nicht nachvollziehbar, dass der pU auf Basis von Hüppe et al. (2008) [83] angibt, dass 6,6 % der Patienten mit CHC eine Zirrhose haben. Denn dieser Anteil lässt sich ausschließlich für Genotyp 1 ableiten. Für Genotyp 3 ist ein Anteil von 2,9 % ableitbar [83]. Somit ergeben sich 1661 therapienaive Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

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 tendenziell eine 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

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.10 zu entnehmen.

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 therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 bestimmt der G-BA sowohl eine duale Therapie aus Peginterferon (PEG) und Ribavirin (RBV) als auch eine Triple-Therapie aus Boceprevir (BOC), PEG und RBV oder Telaprevir (TVR), PEG und RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie, während der pU ausschließlich Kosten für die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Somit fehlen Angaben zu Kosten für die duale Therapie für diese Gruppen. Für PEG gibt der pU Kosten ausschließlich für Peginterferon alfa-2a an. Somit fehlen Angaben zu Kosten für Peginterferon alfa-2b.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU unterteilt die Darstellung der fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Behandlungsdauer nach Patientengruppen auf. Die Angaben zur Behandlungsdauer sind ausführlich und transparent beschrieben. Die Angaben zur Behandlungsdauer entsprechen mit folgenden Ausnahmen der Fachinformation:

- 1) Bei der Triple-Therapie BOC+RBV+PEG nimmt der pU für therapienaive Patienten mit Genotyp 1, die keine Zirrhose haben, korrekterweise eine Behandlungsdauer von 28 bis 48 Wochen an. Bei der 48-wöchigen Triple-Therapie nimmt er eine Einnahmedauer für BOC von 44 Wochen an. Für diese Patientengruppe beträgt die in der Fachinformation empfohlene Einnahmedauer jedoch nur 32 Wochen [87].
- 2) Bei der dualen Therapie RBV+PEG nimmt der pU grundsätzlich für Genotyp 1 und 4 eine Behandlungsdauer von 48 Wochen an und für Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 (therapienaive Patienten) bzw. 48 Wochen (vorbehandelte Patienten). Für Patienten mit Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast oder Genotyp 4 können jedoch abhängig von HCV-RNA-Werten auch nur 24 Wochen in Betracht gezogen werden. Bei vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1 ist eine Behandlung bis zu 72 Wochen möglich [7]. Bei Genotyp-

3-Patienten ist laut Fachinformation eine Behandlungsdauer von 16 bzw. 24 Wochen möglich [7].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen. Ausnahme bilden die oben erwähnten Abweichungen zur Behandlungsdauer und der daraus resultierende Verbrauch. RBV wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht (1000 mg/Tag bei < 75 kg; 1200 mg/Tag bei $\geq$ 75 kg); der pU nimmt ein Durchschnittsgewicht von 70 kg an, sodass ein Verbrauch von 1000 mg/Tag entsteht.

Es wird explizit darauf hingewiesen, dass eine Änderung dieser Annahmen zu einer Veränderung der Jahrestherapiekosten von RBV führen kann.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Peginterferon alfa-2a, Ribavirin, Telaprevir, Boceprevir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2014 wieder. Ledipasvir/Sofosbuvir ist mit Stand vom 15.12.2014 erstmalig in der Lauer-Taxe gelistet. Die Kosten sind mit 20 991,03 € pro Packung, nach Abzug der Rabatte, ebenfalls korrekt im Dossier abgebildet.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Ledipasvir/Sofosbuvir gibt der pU korrekterweise keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Für die anderen Arzneimittel berechnet der pU entsprechend der Fachinformationen Kosten für die quantitative HCV-RNA-Bestimmung. Der pU bewertet die Leistungen korrekt anhand des EBM-Katalogs 2014 (Stand 4. Quartal 2014). Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patient hängen maßgeblich von der Behandlungslänge ab. Dem methodischen Vorgehen des pU kann gefolgt werden; die Berechnung der Kosten kann abgesehen von den oben beschriebenen Mängeln nachvollzogen werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht u.a. aufgrund der hohen Marktanteile der anderen Präparate sowie Gegenanzeigen davon aus, dass zukünftig zwischen 12 000 und 16 000 gesetzlich versicherte Patienten mit Ledipasvir/Sofosbuvir jährlich behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Einschätzung des pU über die Zielpopulation ist angemessen und nachvollziehbar. Jedoch ergibt sich eine Überschätzung in Anzahl der therapienaiven Patienten mit einer HCV-

Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose aufgrund einer Überschätzung (pU 6,6 % vs. Institut 2,9 %) für den Zirrhose-Anteil bei Genotyp 3.

Abgesehen von den beschriebenen Mängeln bei der Behandlungsdauer sind die Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel. Weiterhin fehlt die Kostendarstellung für Peginterferon alfa-2b.

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 Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismen von Ledipasvir und Sofosbuvir und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln dar, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers gemachten Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet erscheinen umfassend. Es liegen keine weiteren Anwendungsgebiete für Ledipasvir/Sofosbuvir vor.

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.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben des pU sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ledipasvir/Sofosbuvir wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 35 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 35: Ledipasvir/Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1a	Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1c	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1d	Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 1/4, Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt; Wahl des pU: keine antivirale Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen. BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 36: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Indikation CHC)		Kommentar
LDV/SOF (+ RBV)	Zielpopulation gesamt	216 962 ^b	Die Einschätzung des pU über die Zielpopulation ist angemessen und nachvollziehbar. Jedoch ergibt sich eine Überschätzung der Anzahl der therapienaiven Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose aufgrund einer Überschätzung (pU 6,6 % vs. Institut 2,9 %) für den Zirrhose-Anteil bei Genotyp 3. Somit ergeben sich 1661 therapienaive Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose. Die relevanten Größenangaben für die Subgruppen wurden vom Insitut anhand der Angaben des pU berechnet.
	Genotyp 1	181 228 ^a	
	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	118 487 ^b	
	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	8373 ^b	
	Therapieerfahrene Patienten	51 673 ^a	
	Patienten mit HIV-Koinfektion	8518 ^a	
	Genotyp 1/4 Patienten mit dekompensierter Zirrhose	490 ^a	
	Genotyp 3	26 334 ^b	
	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	3780 ^a	
	Therapieerfahrene Patienten	24 673 ^a	
	Genotyp 4	9399 ^a	
	Therapienaive Patienten	6579 ^b	
	Therapieerfahrene Patienten	2820 ^b	
a: Angaben des pU b: Berechnung des Instituts auf Grundlage der Angaben aus Modul 3 CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; k. A.: keine Angabe im Dossier; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 37: 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 Patientengruppe (Indikation CHC)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
LDV/SOF (+ RBV)	Genotyp 1	/	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel sind nachvollziehbar und plausibel, bis auf die Obergrenze für Genotyp-1-Patienten mit HIV-Koinfektion. Die Jahrestherapiekosten liegen bei 125 946,18 €.
	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	41 982,06–62 973,09	
	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	62 973,09–125 946,18	
	Therapieerfahrene Patienten	62 973,09–125 946,18	
	Patienten mit HIV-Koinfektion	41 982,06–130 057,38	
	Genotyp 1/4 Patienten mit dekompensierter Zirrhose	130 057,38	
	Genotyp 3	/	
	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	130 057,38	
	Therapieerfahrene Patienten	130 057,38	
	Genotyp 4	/	
	Therapienaive Patienten	62 973,09–125 9426,18	
	Therapieerfahrene Patienten	62 973,09–125 946,18	

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe (Indikation CHC)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
PEG ^b + RBV	Genotyp 1	/	Für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 bestimmt der G-BA sowohl eine duale Therapie als auch eine Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, während der pU ausschließlich für die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Somit fehlen Angaben zu Kosten für die duale Therapie für diese Gruppen. Die sonstigen vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind abgesehen von den beschriebenen Mängeln bei der Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.
	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	k. A.	
	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	20 521,26	
	Therapieerfahrene Patienten	k. A.	
	Patienten mit HIV-Koinfektion	20 521,26	
	Genotyp 3	/	
	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	9572,64	
	Therapieerfahrene Patienten	20 521,26	
	Genotyp 4	/	
	Therapienaive Patienten	20 521,26	
	Therapieerfahrene Patienten	20 521,26	
BOC/TVR + PEG ^b + RBV	Genotyp 1	/	Bei der Triple-Therapie BOC + RBV + PEG nimmt der pU für therapienaive Patienten mit Genotyp 1, die keine Zirrhose haben, korrekterweise eine Behandlungsdauer von 28 bis 48 Wochen an. Bei der 48-wöchigen Triple-Therapie nimmt er fehlerhaft eine Einnahmedauer für BOC von 44 Wochen an. Für diese Patientengruppe beträgt die in der Fachinformation empfohlene Einnahmedauer jedoch nur 32 Wochen [87].
	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	31 078,14–55 287,45	
	Therapieerfahrene Patienten	39 380,07–55 287,45	

a: Angaben des pU

b: Der pU stellt ausschließlich Kosten für Peginterferon alfa-2a dar, sodass die Kostendarstellung für Peginterferon alfa-2b fehlt.

BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; 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 Harvoni sollte 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 Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 1-19: J Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4</i>		
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen. - 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). - 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. - 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit dekomensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 3</i>		
Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin.

Für Patienten ohne dekomensierte Zirrhose, bei denen die Zugabe von Ribavirin zum Behandlungsregime erforderlich ist (siehe Tabelle 1), ist die tägliche Ribavirin-Dosis abhängig vom Gewicht ($< 75 \text{ kg} = 1.000 \text{ mg}$ und $\geq 75 \text{ kg} = 1.200 \text{ mg}$) und sollte in zwei Dosen aufgeteilt werden, die jeweils zusammen mit einer Mahlzeit oral anzuwenden sind.

Bei Patienten mit dekomensierter Zirrhose sollte Ribavirin mit einer Anfangsdosis von 600 mg täglich in Teildosen angewendet werden. Wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000 1.200 mg (1.000 mg bei Patienten $< 75 \text{ kg}$ und 1.200 mg bei Patienten $\geq 75 \text{ kg}$) täglich erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert 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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. 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.
4. Gilead. A phase 2, multicenter, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination + ribavirin administered in subjects infected with chronic HCV who have advanced liver disease or are post-liver transplant; study GS-US-337-0123 (SOLAR-1); interim abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
5. Gilead. A phase 2, multicenter, open-label study to assess the efficacy and safety of sofosbuvir containing regimens for the treatment of chronic HCV infection: study GS-US-337-0122 (ELECTRON-2); interim synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
6. MSD. PegIntron Clearclick Fertigpen: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 04.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
7. Roche. Pegasys 90/135/180 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 04.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Roche. Copegus: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 15.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. MSD. Rebetol 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 15.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Gilead. Harvoni 90mg/400mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Osinusi A, Chary A, Winters MA, Naggie S, Masur H, Polis MA et al. IL28B polymorphism is not associated with HCV protease diversity in patients co-infected with HIV and HCV treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Med Virol* 2012; 84(10): 1522-1527.
12. Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Camacho A, Torres-Cornejo A, Gordon A, Ruiz-Valderas R et al. HCV viral decline at week 2 of Peg-IFN-alpha-2a/RBV therapy as a predictive tool for tailoring treatment in HIV/HCV genotype 1 co-infected patients. *PLoS One* 2014; 9(6): e99468.

13. Labarga P, Barreiro P, Da Silva A, Guardiola JM, Rubio R, Aguirrebengoa K et al. Comparison of high ribavirin induction versus standard ribavirin dosing, plus peginterferon-alpha for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PERICO trial. *J Infect Dis* 2012; 206(6): 961-968.
14. Gilead Sciences. Sofosbuvir (SOVALDI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; chronische Hepatitis C; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 17.01.2014 [Zugriff: 30.01.2015]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-05 [online]. 29.04.2014 [Zugriff: 05.05.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 219). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-05_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-17 [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 107). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-25 [online]. 12.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 115). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
18. Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren [online]. 2009 [Zugriff: 30.01.2015]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 88). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta243_bericht_de.pdf.
19. 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.
20. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
21. Gilead. A phase 3b, randomized, multicenter, open-label study to investigate the efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination ± ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced Japanese subjects with chronic genotype 1 HCV infection. GS-US-337-0113; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
22. Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination ± ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0102 (ION-1); final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

23. Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 8 weeks and sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination for 12 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0108 (ION-3); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
24. Gilead. A phase 2, randomized, open-label study of sofosbuvir/GS-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin in subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0118 (LONESTAR); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
25. 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.
26. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH et al. Supplementary appendix to "Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection (*N Engl J Med* 2011; 364(25): 2405-2416)" [online]. 2011. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1012912/suppl_file/nejmoa1012912_appendix.pdf.
27. 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.
28. 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.
29. Serfaty L, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G et al. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1. *Gut* 2012; 61(10): 1473-1480.
30. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2013; 146(3): 744-753.e3.
31. Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 366-76.e6.
32. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Supplementary appendix to "Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection (*N Engl J Med* 2011; 364(13): 1195-1206)" [online]. 2011 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1010494/suppl_file/nejmoa1010494_appendix.pdf.

33. 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.
34. Bronowicki JP, Ratziu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61(6): 1220-1227.
35. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 30.07.2014 [Epub ahead of print].
36. 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.
37. 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.
38. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9941): 403-413.
39. Manns M, Marcellin P, Poordad F, De Araujo ES, Buti M, Horsmans Y et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9941): 414-426.
40. 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.
41. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Goodman Z et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 58(3): 479-487.
42. 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 P7977-0523 (ELECTRON); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

43. Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/gs-5885 fixed-dose combination $\pm$ ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-experienced subjects with chronic genotype 1 HCV infection: study GS-US-337-0109 (ION-2); final synoptic study report [unveröffentlicht]. 2014.
44. Bourliere M. Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy [online]. In: 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver; 12.-15.03.2014; Brisbane, Australien. [Zugriff: 05.02.2015]. URL: http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_20.htm.
45. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C et al. A phase III randomised, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of simeprevir vs telaprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 1 treatment-experienced patients: the ATTAIN study [online]. In: 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver; 12.-15.03.2014; Brisbane, Australien. [Zugriff: 30.01.2015]. URL: http://www.natap.org/2014/APASL/APASL_20.htm.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simeprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-18 [online]. 28.08.2014 [Zugriff: 17.09.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 239). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
47. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364(25): 2417-2428.
48. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364(13): 1207-1217.
49. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 11(1): 81-87.e4.
50. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. An open label trial to assess safety, tolerability, and efficacy of the fixed dose combination of GS-5885 AND GS-7977 in HCV genotype 1 subjects coinfectd with HIV: study 13-I-0159; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
51. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-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.
52. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology 2008; 49(1): 22-31.

53. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012; 13(3): 142-152.
54. 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.
55. 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.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daclatasvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-31 [online]. 27.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 261). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-31_Daclatasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
57. Gilead. GSI grading scale for severity of adverse events and laboratory abnormalities [unveröffentlicht]. 2012.
58. Division of AIDS. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0 [online]. 08.2008 [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).
59. Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of SCH 503034 in previously untreated subjects with chronic hepatitis C infected with genotype 1 (study P03523): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.10.2014 [Zugriff: 14.01.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423670>.
60. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S et al. Supplementary appendix to "Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection (N Engl J Med 2011; 364(13): 1207-1217)" [online]. 2011 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1009482/suppl_file/nejmoa1009482_appendix.pdf.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
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. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
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. 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.
81. 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.
82. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2013 [Zugriff: 03.02.2015]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf.
83. 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.
84. 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.
85. Niederau C, Hüppe 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.

86. 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.

87. MSD. Victrelis 200mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2014 [Zugriff: 15.12.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. 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	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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?