

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	7. November 2016
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C), Nr. 448, A16-48, Version 1.0, Stand: 13. Oktober 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Allgemeine Aspekte</u></p> <p>Häufigkeit und Verlauf der chronischen Hepatitis C (CHC)</p> <p>Für die Folgen der CHC ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser.</p> <p>Die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus führt bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu einer chronischen Erkrankung mit persistierender Virusreplikation und – bei einem relevanten Teil der chronisch Infizierten – zu einer zunehmenden Fibrose bis zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des hepatozellulären Karzinoms und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. Die CHC ist somit Ursache relevanter Morbidität und Mortalität.</p> <p>Die Inzidenz dem Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeter CHC betrug n = 4887 (Erstdiagnosen) im Jahr 2015 (1). In der GKV-Zielpopulation ist nach IQWiG-Dossierbewertung Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) (S. 118) von 298.448 erwachsenen Versicherten mit CHC auszugehen.</p> <p>Bedeutung der Sustained Virological Response (SVR) als Therapieziel</p> <p>Das Erreichen einer SVR bedeutet für Patienten mit CHC einen direkten therapeutischen Nutzen durch die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation und der Infektiosität:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das Erreichen einer SVR beendet die Einschränkungen des Soziallebens einschließlich des Sexuallebens, welche aus der Infektiosität der Hepatitis C resultieren können (2–4).2. Das Erreichen einer SVR beendet die psychische Belastung Er-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>krankter, welche aus dem Wissen um die Erkrankung und mögliche lebensverkürzende Folgen resultieren kann (2–4).</p> <p>Das Erreichen einer SVR bewirkt damit einen direkten patientenrelevanten Nutzen. Die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation eliminiert den Auslöser der chronischen Infektion und reduziert das Auftreten von von Zirrhose, hepatozellulärem Karzinom (HCC) und Leberversagen als Folgeerkrankungen. Die grundsätzlich wünschenswerte Validierung von SVR als Surrogatparameter für die Folgen der CHC durch prospektive randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) ist nicht durchführbar, denn:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Aus Sicht der AkdÄ ist es ethisch nicht vertretbar, allein aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen Patienten die Beendigung der schwerwiegenden Infektionskrankheit und die Beseitigung der mit dieser unmittelbar verbundenen Symptome der Erkrankung vorzuhalten, um SVR als Surrogatparameter zu validieren.2. Patienten würden randomisierte Langzeitstudien nicht akzeptieren, wenn dies für sie den Verzicht auf das Erreichen einer SVR impliziert. <p>Prospektive Kohortenstudien bleiben deshalb die bestmögliche Evidenz für die Validierung des Surrogatparameters SVR.</p> <p>Die Metaanalyse von Singal et al. 2010 (5) analysiert die bis Ende 2008 vorliegenden, qualitativ hochwertigen Kohortenstudien zur Validierung von SVR: 4 prospektive und 22 retrospektive Studien zeigen eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose. Weitere, nach 2008 publizierte Studien von Morgan et al. 2010 (6) und Backus et. al. 2011 (7) sowie Innes et al. 2011 (8) und Maruoka et al. 2012 (9) bestätigen diese Ergebnisse.</p> <p>Das IQWiG verweist bzgl. der SVR auf die Ausführungen zur frühen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung von Telaprevir und Boceprevir und berücksichtigt nicht danach publizierte Evidenz, welche die Einschätzung der AkdÄ stützt:</p> <p>Van der Meer et al. 2012 und 2014 (10;11) haben für Patienten mit Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose (n = 530) bei einer Beobachtungszeit von im Mittel 8,4 Jahren zeigen können, dass SVR assoziiert war mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio [HR] 0,26; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,14–0,49; p < 0,001) und einem reduzierten Risiko für leberbezogene Mortalität und Transplantation (HR 0,06; 95 % CI 0,02–0,19; p < 0,001). Patienten mit einer SVR hatten eine kumulative Zehn-Jahres-Überlebensrate von 91,1 % (95 % CI 85,5–96,7), Patienten ohne SVR von 74,0 % (95 % CI 71,6–79,8) (p < 0,001).</p> <p>Morgan et al. 2013 (12) analysierten in einer systematischen Übersicht von Beobachtungsstudien den Einfluss von SVR auf die Entwicklung hepatozellulärer Karzinome (HCC). Sie fanden 30 Studien mit zusammen 31.528 Patienten, die über 2,5 bis 14,4 Jahre nachbeobachtet wurden. SVR war unabhängig vom Fibrosegrad mit einem reduzierten HCC-Risiko assoziiert (RR 0,24; 95 % CI 0,18–0,31 für alle Patienten; RR 0,23; 95 % CI 0,16–0,35 bei fortgeschrittener Fibrose).</p> <p>McCombs et al. 2014 (13) haben in einer Kohortenstudie (n = 28.769) zeigen können, dass das Erreichen von SVR das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Hepatitis C um 45 % reduziert.</p> <p>Dieperink et al. 2014 (14) haben in einer retrospektiven Analyse gezeigt, dass bei CHC das Erreichen von SVR die Mortalität (HR 0,47; 95 % CI 0,26–0,85; p = 0,012) und die leberassoziierte Mortalität senkt (HR 0,23; 95 % CI 0,08–0,66; p = 0,007).</p> <p>Im Gegensatz zum IQWiG, dessen Methodik eine Quantifizierung des Zusatznutzens nur auf Basis eines formal validierten Surrogatparameters erlaubt, erachtet die AkdÄ die Quantifizierung des Zusatznutzens</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf Basis der SVR für möglich und notwendig.</p> <p>Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und des Scottish Medicines Consortium (SMC).</p> <p>Bisherige Therapie der chronischen Hepatitis C</p> <p>Die Einführung der interferonfreien Behandlung der CHC mit direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln (DAA, directly acting antivirals) hat die Behandlung der CHC dramatisch verändert: Interferonfreie Behandlungsregime haben deutlich weniger Nebenwirkungen als die frühere, interferonbasierte Therapie und erreichen bei deutlich mehr Patienten eine SVR – und dies bei kürzerer Behandlungsdauer. Zudem können viele Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen die Behandlung mit Interferon früher eine Behandlung unmöglich gemacht hätten, heute interferonfrei und erfolgreich mit DAA behandelt werden.</p> <p>Die mit Nebenwirkungen belasteten und weniger effektiven interferonbasierten Behandlungsregime werden in den aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen, sind obsolet und werden nicht mehr eingesetzt.</p> <p>Die Auswahl und Dauer der Therapie mit DAA ohne oder in Kombination mit Ribavirin (RBV) wird im Wesentlichen durch den Genotyp (GT) des HCV bestimmt, wobei bei HCV Genotyp I auch der Subtyp (GT1a und GT1b) einen Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeit und die Auswahl der Therapie hat. Für einzelne Therapieschemata und Patientengruppen ist zudem das Vorliegen und das Child-Pugh-Stadium einer Leberzirrhose zu beachten, die Vorbehandlung mit interferonbasierter oder interferonfreier (DAA) Therapie, die Ausgangsviruslast (als Determinante der empfohlenen Therapiedauer) und die Möglichkeit einer DAA-Resistenz des HCV. Auch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen wie auch das Risiko von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikamenteninteraktionen zwischen DAA und weiteren bereits verordneten Arzneimitteln.</p> <p>Die Therapie der CHC ist insgesamt wesentlich erfolgreicher und verträglicher geworden, die Entscheidung über das für den jeweiligen Patienten bestmögliche Therapieregime aber auch deutlich komplexer.</p> <p>Behandlungsoptionen der CHC bei Genotyp 1:</p> <p>Der Genotyp 1 ist der in Deutschland am häufigsten auftretende Genotyp des HCV. Für seine Behandlung stehen bereits fünf zugelassene DAA-Kombinationsschemata zur Verfügung. Bei einigen Therapieschemata ist der Subtyp des HCV (GT1a oder GT1b) und für bestimmte Patientengruppen das Vorbestehen einer Resistenz assoziierter Virus-Variante (RAV) zu berücksichtigen.</p> <p>Simeprevir + Sofosbuvir (SVR 79–97 %): Die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen. Die Therapieergebnisse sind bei Patienten mit Zirrhose schlechter (SVR12: 79–88 %) als bei Patienten ohne Zirrhose. Bei Genotyp 1a und Leberzirrhose ist das Vorliegen von RAV zu berücksichtigen: Bei Patienten mit Q80K-Mutation wird eine SVR nur in 74 % dieser Patientengruppe erreicht.</p> <p>Sofosbuvir + Ledipasvir (SVR 12: 97–99 %): Behandelt wird über zwölf Wochen bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, bei dekompensierter Zirrhose in Kombination mit RBV. Der Subtyp des HCV hat keinen Einfluss auf die SVR-Wahrscheinlichkeit und das Therapieregime.</p> <p>Eine Kombination mit RBV wird für therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose empfohlen (SVR12: 96 %), da die SVR12 ansonsten nur 90 % beträgt. Alternativ kann eine 24-wöchige Sofosbuvir + Ledipasvir-Therapie bei vorbehandelten Patienten mit Zirrhose erfolgen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(SVR 98–100 %).</p> <p>Liegt keine Zirrhose vor und ist der Patient therapie-naiv, ist eine Therapieverkürzung auf acht Wochen bei weiblichem Geschlecht und bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Ausgangsviruslast unter 6 Mio. IU/ml möglich (15).</p> <p>Beim IL28B-CC-Genotyp ist in der Kombination mit RBV eine Therapieverkürzung auf acht Wochen möglich (15).</p> <p><u>Paritaprevir (PTV/r) + Ombitasvir (OBV) + Dasabuvir +/- RBV (SVR 12: 95–97 %):</u></p> <p>Das Behandlungsregime ist vom Subtyp des HCV abhängig: Beim Genotyp 1b erfolgt die Behandlung ohne, beim Genotyp 1a immer in Kombination mit RBV.</p> <p>Beim Genotyp 1b wird mit zwölfwöchiger Therapie unabhängig vom Vorliegen einer kompensierten Zirrhose eine SVR12 von 100 % beschrieben.</p> <p>Bei Genotyp 1A werden in Kombination mit RBV SVR12-Raten von 96–99 % beschrieben. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei negativen Prädiktoren für den Therapieerfolg wird empfohlen.</p> <p>Eine dekompenzierte Leberzirrhose stellt eine Kontraindikation dar.</p> <p><u>Daclatasvir plus Sofosbuvir (SVR 12: 94–98 %):</u> Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert. Nach Lebertransplantation und bei Leberzirrhose erfolgt eine Kombination mit RBV, in Abhängigkeit vom Zirrhosestadium über 12 bzw. 24 Wochen (bei Leberzirrhose im Stadium Child A/B ist auch eine Therapie ohne RBV über 24 Wochen möglich).</p> <p><u>Elbasvir + Grazoprevir (SVR12: 92–100 %):</u> Die Therapie erfolgt über</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwölf Wochen. Schlechtere SVR12-Raten werden für Patienten mit GT1a und RAV beobachtet. Bei diesen Patienten wird eine Kombination mit RBV und eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen empfohlen.</p> <p>Behandlungsoptionen der CHC bei Genotyp 2:</p> <p>Dieser Genotyp tritt in Deutschland selten auf.</p> <p><u>Sofosbuvir plus RBV (SVR12: 86–97 %):</u> Behandelt werden Patienten ohne Zirrhose, die Behandlung erfolgt über zwölf Wochen.</p> <p><u>Daclatasvir + Sofosbuvir (SVR12: 100 %):</u> Behandelt werden Patienten mit und ohne Zirrhose. Insgesamt gibt es nur wenige Daten zur Behandlung mit diesem Schema, so dass die SVR12 für die verschiedenen Patientengruppen mit GT2-Infektion nicht sicher abgeschätzt werden kann.</p> <p>Behandlungsoptionen der CHC bei Genotyp 3:</p> <p>Der GT3 ist der zweithäufigste HCV-Genotyp in Deutschland und deutlich schwieriger zu behandeln als der Genotyp 1. Die Behandlung mit Sofosbuvir + RBV wird gemäß AASLD- und EASL-Leitlinien aus dem Jahr 2016 nicht mehr empfohlen (16;17). Zur Behandlung wird wegen besserer Wirksamkeit Daclatasvir plus Sofosbuvir ohne oder mit RBV eingesetzt.</p> <p>Patienten ohne Zirrhose werden für zwölf Wochen, Patienten mit Zirrhose für 24 Wochen behandelt. Das Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV ist prognostisch bezüglich des Erreichens einer SVR ungünstig und wird in den AASLD-Leitlinien neben Zustand nach Vorbehandlung als Kriterium für die Entscheidung zur Kombination mit RBV benutzt (16). Bei Vorliegen einer NS5A-Y93H-Mutation des HCV wurden mit zwölfwöchiger Daclatasvir plus Sofosbuvir Therapie nur 54 % SVR12 erreicht (ALLY-3-Studie).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsoptionen der CHC bei Genotyp 4:</p> <p>Der Genotyp 4 ist dem Genotyp 1 ähnlich, was sich in der Wirksamkeit der Therapieschemata widerspiegelt,</p> <p><u>Sofosbuvir plus Ledipasvir (SVR 12: ca. 95 %):</u> Behandelt wird über zwölf Wochen, auch bei Zirrhose, sofern diese kompensiert ist. Bei de-kompensierter Zirrhose wird zusätzlich RBV verordnet.</p> <p><u>PTV/r plus OBV plus RBV (SVR 12: 100 %):</u> Behandlung über zwölf Wochen, bei Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose.</p> <p><u>Daclatasvir plus Sofosbuvir (SVR 12: 94 %-98 %):</u> Patienten ohne Zirrhose werden über zwölf Wochen therapiert (bei Zustand nach Leber-transplantation in Kombination mit RBV). Bei Leberzirrhose im Stadium Child A oder Child B wird entweder über zwölf Wochen in Kombination mit RBV oder ohne RBV über 24 Wochen therapiert. Die Kombination mit RBV wird über 24 Wochen gegeben bei Child-Pugh-C-Zirrhose.</p> <p>Elbasvir plus Grazoprevir (SVR12 96 % ohne, 83 % mit Zirrhose): Be-handlung über zwölf Wochen, bei Patienten mit Zustand nach Vorbe-handlung und Zirrhose in Kombination mit RBV.</p> <p>Behandlungsoptionen bei CHC bei Genotyp 5 und Genotyp 6:</p> <p>Diese Genotypen sind in Deutschland selten.</p> <p><u>Sofosbuvir plus Ledipasvir (SVR12: 95 %):</u> Die Behandlung erfolgt un-abhängig vom Vorliegen einer Zirrhose oder dem Vorbehandlungssta-tus über zwölf Wochen, ist aber nur durch kleine Fallzahlen belegt.</p> <p>Koinfektion mit HIV oder Hepatitis B:</p> <p>Eine Koinfektion mit HIV ändert die Behandlungsoptionen nicht.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei einer chronischen Koinfektion mit HBV sind engmaschige Kontrollen notwendig, da eine Aktivierung der HBV-Infektion unter der Therapie mit DAA berichtet wurde. Eine gleichzeitige Therapie mit einem HBV-Nukleosid-/Nukleotidanalogen wird gemäß EASL-Leitlinien bei HbsAg-Positivität und/oder positivem HBV-DNA-Nachweis empfohlen (17).</p> <p>Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL):</p> <p>Mit der Zulassung der oral einmal täglich einzunehmenden Fixkombination Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) steht eine weitere interferonfreie (IFN-freie) CHC-Therapieoption mit zwölfwöchiger Therapiedauer zur Verfügung.</p> <p>VEL ist ein Inhibitor des viralen Nichtstrukturproteins 5A (NS5A). Das auch als Monosubstanz zur Verfügung stehende SOF ist ein Inhibitor der RNA-Polymerase NS5B des HCV.</p> <p>Mit SOF/VEL können alle Genotypen 1–6 der CHC-Infektion bei Therapie-naiven wie Therapie-erfahrenen Patienten sowie bei Patienten mit und ohne Zirrhose behandelt werden. Bei dekompensierter Zirrhose erfolgt die Therapie in Kombination mit RBV.</p> <p>Nach bisher publizierten Ergebnissen haben beim HCV-Genotyp 1 die Subtypen keinen Einfluss auf die SVR12. Auch sprechen bisherige Daten dafür, dass RAV bei GT1 keinen Einfluss auf das Therapieergebnis haben (SVR12: 98–99 %).</p> <p>Beim HCV-Genotyp 2 werden SVR12-Raten von 99–100 % unabhängig vom Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose oder vom Vorbehandlungsstatus erreicht.</p> <p>Beim Genotyp 3 sollten vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose und alle Patienten mit kompensierter Zirrhose bei Nachweis (oder Unmöglichkeit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Ausschlusses) einer NS5A-RAS-Y93H-Mutation zusätzlich mit RBV behandelt werden. In der ASTRAL-3-Studie erreichten GT3-Patienten ohne/mit Y93H RAV ein SVR12 von 97 %, bzw. 88 %. 16 % der eingeschlossenen Patienten wiesen eine Y93H RAV auf (18).</p> <p>Beim HCV-Genotyp 4 wird unabhängig von Patientenfaktoren eine SVR12 von 100 % für die zwölfwöchige Therapie beschrieben, bei den Genotypen 5 und 6 eine SVR von 97–100 %.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>In der Tabelle 1 werden die zugelassenen Indikationen von SOF/VEL dargestellt (19;20). Eine Unterscheidung in therapienaiv (T-naiv) und therapieerfahren (T-erfahren) wird nicht getroffen. Für Patienten mit HIV-Koinfektion und für Patienten mit Rezidiv nach Lebertransplantation sind die gleichen Behandlungsschemata vorgesehen wie für Patienten ohne diese Sondersituationen.</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen</p> <table border="1" data-bbox="277 831 1158 1082"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 831 678 874">Patientengruppe^a</th> <th data-bbox="678 831 1158 874">Behandlung und Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 874 678 1011">Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="678 874 1158 1011">Epclusa für 12 Wochen Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1011 678 1082">Patienten mit dekomensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="678 1011 1158 1082">Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation</p> <p><u>Fragestellungen, die sich aus der Festlegung der ZVT durch den G-BA ergeben</u></p> <p>Zur besseren Übersicht führen wir an dieser Stelle die nach Festlegung des G-BA zu beurteilenden Patientengruppen auf, die unabhängig bezüglich eines Zusatznutzens von SOF/VEL gegenüber der festgelegten ZVT zu beurteilen sind (20). Diese Strukturierung</p>	Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer	Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	Epclusa für 12 Wochen Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden.	Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen	
Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer							
Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	Epclusa für 12 Wochen Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden.							
Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<p>folgt derjenigen in der Dossierbewertung des IQWiG.</p> <table border="1" data-bbox="277 427 1144 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 427 398 517">Frage- stel- lung</th> <th data-bbox="398 427 752 517">Genotyp/Therapiesituation</th> <th data-bbox="752 427 1144 517">ZVT des G-BA^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 517 398 555">1</td> <td data-bbox="398 517 752 555">CHC Genotyp 1</td> <td data-bbox="752 517 1144 555"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 555 398 644">1.1</td> <td data-bbox="398 555 752 644">therapienaiv ohne Zirrhose</td> <td data-bbox="752 555 1144 644">Ledipasvir/Sofosbuvir oder Om- bitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasbuvir (ggf. plus Ribavirin)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 644 398 724">1.2</td> <td data-bbox="398 644 752 724">Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="752 644 1144 724">Ledipasvir/Sofosbuvir</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 724 398 762">2</td> <td data-bbox="398 724 752 762">CHC Genotyp 2</td> <td data-bbox="752 724 1144 762"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 762 398 820"></td> <td data-bbox="398 762 752 820">Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="752 762 1144 820">Sofosbuvir plus Ribavirin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 820 398 858">3</td> <td data-bbox="398 820 752 858">CHC Genotyp 3</td> <td data-bbox="752 820 1144 858"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 858 398 916"></td> <td data-bbox="398 858 752 916">Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="752 858 1144 916">Sofosbuvir plus Ribavirin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 916 398 954">4</td> <td data-bbox="398 916 752 954">CHC Genotyp 4</td> <td data-bbox="752 916 1144 954"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 954 398 1043">4.1</td> <td data-bbox="398 954 752 1043">Patienten ohne Zirrhose</td> <td data-bbox="752 954 1144 1043">Ledipasvir/Sofosbuvir oder Om- bitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1043 398 1101">4.2</td> <td data-bbox="398 1043 752 1101">Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="752 1043 1144 1101">Ledipasvir/Sofosbuvir</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1101 398 1139">5</td> <td data-bbox="398 1101 752 1139">CHC Genotyp 5</td> <td data-bbox="752 1101 1144 1139"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1139 398 1197"></td> <td data-bbox="398 1139 752 1197">Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="752 1139 1144 1197">Peginterferon alfa und Ribavirin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1197 398 1235">6</td> <td data-bbox="398 1197 752 1235">CHC Genotyp 6</td> <td data-bbox="752 1197 1144 1235"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1235 398 1292"></td> <td data-bbox="398 1235 752 1292">Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="752 1235 1144 1292">Peginterferon alfa und Ribavirin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1292 398 1331">7</td> <td data-bbox="398 1292 752 1331">CHC Genotyp 1</td> <td data-bbox="752 1292 1144 1331"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1331 398 1390"></td> <td data-bbox="398 1331 752 1390">Patienten mit dekompenzierter Zirrhose</td> <td data-bbox="752 1331 1144 1390">Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavi- rin</td> </tr> </tbody> </table>	Frage- stel- lung	Genotyp/Therapiesituation	ZVT des G-BA ^a	1	CHC Genotyp 1		1.1	therapienaiv ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Om- bitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasbuvir (ggf. plus Ribavirin)	1.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	2	CHC Genotyp 2			Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	3	CHC Genotyp 3			Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	4	CHC Genotyp 4		4.1	Patienten ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Om- bitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin)	4.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	5	CHC Genotyp 5			Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin	6	CHC Genotyp 6			Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin	7	CHC Genotyp 1			Patienten mit dekompenzierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavi- rin	
Frage- stel- lung	Genotyp/Therapiesituation	ZVT des G-BA ^a																																																			
1	CHC Genotyp 1																																																				
1.1	therapienaiv ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Om- bitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasbuvir (ggf. plus Ribavirin)																																																			
1.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir																																																			
2	CHC Genotyp 2																																																				
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin																																																			
3	CHC Genotyp 3																																																				
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin																																																			
4	CHC Genotyp 4																																																				
4.1	Patienten ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Om- bitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin)																																																			
4.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir																																																			
5	CHC Genotyp 5																																																				
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin																																																			
6	CHC Genotyp 6																																																				
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin																																																			
7	CHC Genotyp 1																																																				
	Patienten mit dekompenzierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavi- rin																																																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="280 376 383 408">8</td> <td data-bbox="383 376 752 408">CHC Genotyp 2–6</td> <td data-bbox="752 376 1144 408"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 408 383 472"></td> <td data-bbox="383 408 752 472">Patienten mit dekompensierter Zirrhose</td> <td data-bbox="752 408 1144 472">Best supportive Care</td> </tr> </table>	8	CHC Genotyp 2–6			Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Best supportive Care	<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	
8	CHC Genotyp 2–6								
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Best supportive Care							
	<p>Der G-BA legt zunächst für acht Patientenpopulationen eine ZVT fest. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) schließt sich den ZVT an, unterteilt aber zwei dieser Teilpopulationen weiter (für Subpopulation 1 und 4 Patienten ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose), so dass sich insgesamt zehn Fragestellungen ergeben.</p> <p>Für Frage 1.1 (GT1, therapienaiv ohne Zirrhose) betrachtet der pU nur Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und nur über zwölf Wochen obwohl laut Zulassung LDV/SOF auch eine Therapie über acht Wochen (T-naiv, keine Zirrhose) erwogen werden kann.</p> <p>Für Frage 1.2 (GT1, Patienten mit kompensierter Zirrhose) und 4.2 (GT4, mit kompensierter Zirrhose) betrachtet der pU nur LDV/SOF über 24 Wochen, obwohl laut Zulassung LDV/SOF hier auch eine Behandlung über zwölf Wochen (+/-RBV) empfohlen wird.</p> <p>Für Frage 2 (GT2) betrachtet der pU nur Sofosbuvir + RBV (SOF + RBV) über zwölf Wochen, obwohl laut Zulassung auch die Gabe von SOF + RBV über 24 Wochen (T-erfahren) erwogen werden sollte, wenn ein oder mehrere Prädiktoren für niedrige Ansprechraten auf Interferone vorliegen.</p> <p>Kommentare zur vom G-BA festgelegten ZVT</p> <p>Fragestellung 1.1: Bei der Wahl von OBV/PTV/r/Ritonavir plus Dasbuvir (ggf. plus RBV) als ZVT wären Patienten nach Subtyp</p>								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>GT1a/GT1b getrennt zu betrachten, bei Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist dies nicht erforderlich.</p> <p>Fragestellung 1.2: Da Patienten mit kompensierter Zirrhose und Zustand nach erfolgloser Therapie schlechter auf SOF/LED ansprechen als therapienaive Patienten mit kompensierter Zirrhose, sind diese Patientengruppen bezüglich der Therapie mit SOF/LED+RBV über zwölf Wochen oder SOF/LED über 24 Wochen für die Beurteilung eines etwaigen Zusatznutzens von SOF/VEL getrennt zu betrachten.</p> <p>Fragestellung 2: Die Zusammenfassung der GT2-Patienten in einer Fragestellung ist in Anbetracht des geringen Anteils des HCV-GT2 an der CHC verständlich, aufgrund der Bedeutung der Zirrhose für die SVR bei GT2 allerdings nicht adäquat: Diese Patientengruppe muss trotz der geringen Zahl von Patienten separat betrachtet werden.</p> <p>Fragestellung 3: Die ZVT (SOF + RBV) entspricht nicht mehr der in den aktuellen AASLD- und EASL-Leitlinien empfohlenen Behandlung bei HCV-GT3 (16;17). Empfohlen wird hier die Behandlung mit Daclatasvir plus Sofosbuvir. Mit Daclatasvir werden in Kombination mit SOF und ggf. RBV beim GT3 SVR12-Raten von 85–96 % erreicht. Deshalb ist aus Sicht der AkdÄ SOF + DAC + ggf. RBV für den GT3 die geeignetere ZVT als die Kombination SOF + RBV, unter der SVR12-Raten von 60–94 % erreicht werden.</p> <p>Bei Behandlung mit Daclatasvir plus Sofosbuvir ist, wie auch bei der Behandlung mit Velpatasvir/Sofosbuvir, von einem Einfluss der Y93H-Mutation auszugehen, so dass diese RAV bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen und diese Patienten (so auch in der AASLD-Leitlinie abgebildet) getrennt zu betrachten sind (16;17).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellungen 5 und 6: Die gewählte interferonbasierte ZVT entspricht nicht mehr dem heutigen Standard der Therapie.</p> <p>Mit Peg-Interferon (PEG-IFN) + RBV bei GT5 bzw. GT6 werden bei 48-wöchiger Therapie SVR Raten von 55–70 % bzw. 70–80 % erreicht (21–25). Die Therapien gehen mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen, Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen einher (siehe z. B. (24)). Die Leitlinie der WHO aus dem Jahr 2016 empfiehlt für den GT5 und GT6 als erste Wahl LDV/SOF über zwölf Wochen bei Patienten ohne Zirrhose und über 24 Wochen bei Patienten mit Zirrhose. Die amerikanischen Leitlinien empfehlen als Therapie der Wahl Velpatasvir plus Sofosbuvir und als Therapiealternative Ledipasvir plus Sofosbuvir (zwölfwöchig für alle Patientengruppen) (16). Die SVR12 für LDV/SOF von 95 % beruht zwar nur auf Daten von < 100 Patienten (26), entspricht aber den Leitlinienempfehlungen und der Behandlungspraxis und ist nach Ansicht der AkdÄ als ZVT bei GT5 und GT6 anzusehen.</p> <p>Fragestellung 8: Ein Verzicht auf eine antivirale Therapie und die Beschränkung auf Best Supportive Care (BSC) bei GT2–6 mit dekompensierter Zirrhose kann in Anbetracht der Zulassung für LDV/SOF, SOF, RBV und Daclatasvir für diese Patienten nicht als ZVT angesehen werden.</p> <p>SVR12 von 80 % und mehr für diese Patienten in SOLAR 2 und ALLY 1 begründen nach Ansicht der AkdÄ trotz der insgesamt kleinen Anzahl beobachteter Patienten die Festlegung von LDV/SOF + RBV als ZVT (27).</p> <p>Die übrigen ZVT hält die AkdÄ für gut begründet, wenngleich es bei einzelnen Genotypen ggf. weitere Optionen gegeben hätte (s. o.).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Studiendesign</p> <p>Wie in der IQWiG-Dossierbewertung wird auch hier die vom pU vorgenommene Unterteilung der einzelnen Fragestellungen übernommen. Für diese legt der pU folgendes Informationsmaterial vor:</p> <p><u>1.1 (GT1, keine Zirrhose)</u></p> <p>Zu dieser Fragestellung konnte der pU keine direkt vergleichenden Studien vorlegen, Brückenkomparatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlen. Er legt Studien für einen indirekten, nicht adjustierten historischen Vergleich von SOF/VEL über zwölf Wochen vs. LDV/SOF über zwölf Wochen vor. Aus dem historischen Vergleich ließe sich ein Zusatznutzen von SOF/VEL vs. LDF/SOF nur bei Vorliegen eines dramatischen Effektes bei den vom pU ausgewerteten relevanten Endpunkten (Mortalität, SVR12, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) ableiten.</p> <p><u>1.2 (GT 1, kompensierte Zirrhose)</u></p> <p>Der pU legt einen indirekten, nicht adjustierten historischen Vergleich vor, in den er fünf Studien einschließt. In dem Vergleich wurden Patienten zwölf Wochen mit SOF/VEL oder 24 Wochen mit LDV/SOF behandelt. Aus dem historischen Vergleich ließe sich ein Zusatznutzen von SOF/VEL vs. LDV/SOF nur bei Vorliegen eines dramatischen Effektes ableiten (s. o.).</p> <p><u>2. (GT 2, mit/ohne kompensierte Zirrhose)</u></p> <p>Der pU legt eine abgeschlossene randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie (ASTRAL 2, (18;28)) mit einem Vergleich von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SOF/VEL über zwölf Wochen vs. SOF + RBV über zwölf Wochen vor. Untersucht wurden T-naive und T-erfahrene Erwachsene mit CHC-Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Patienten mit einer HIV- oder HBV-Koinfektion waren ausgeschlossen. Gemäß Protokoll konnte die Behandlung für bestimmte Patienten (negative prädiktive Faktoren wie z. B. Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast oder Interleukin-28B(IL28B)-non-CC-Genotyp) auf 24 Wochen verlängert werden. Patienten, bei denen die HCV-RNA nach zwölf Wochen unter der Nachweisgrenze lag, wurden bis zu 24 Wochen nachbeobachtet, Patienten mit einem Nachweis von HCV-RNA nach zwölf Wochen allerdings nicht, ebenso wenig Patienten mit einem Rückfall zwischen Woche 12 und 24. Somit wurden für diese Teilpopulationen keine Ergebnisse für den Nachbeobachtungszeitraum vorgelegt, obwohl dies aufgrund eines entsprechenden Datenschnitts möglich gewesen wäre.</p> <p><u>3. (GT 3, mit/ohne kompensierte Zirrhose)</u></p> <p>Der pU legt eine abgeschlossene randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie (ASTRAL 3, (18;28)) mit Vergleich von SOF/VEL über zwölf Wochen vs. SOF + RBV über 24 Wochen vor. Untersucht wurden T-naive und T-erfahrene Erwachsene mit CHC-Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Patienten mit einer HIV- oder HBV-Koinfektion waren ausgeschlossen. Die Patienten erhielten entweder SOF/VEL über zwölf Wochen oder SOF in Kombination mit RBV über 24 Wochen. In der Dossierbewertung des IQWiG wird angeführt, dass das gemäß Zulassung mögliche Therapieregime der zusätzlichen Gabe von RBV zu SOF/VEL bei Patienten mit kompensierter Zirrhose in der Studie nicht untersucht wurde und somit keine Daten für diesen Vergleich vorliegen. Die jeweils unterschiedlichen Behandlungszeiten im In-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>terventions- (12 Wochen) und Vergleichsarm (24 Wochen) erlauben eine valide Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt SVR, sie sind aber mit einer Unsicherheit behaftet. Für die Auswertung der Ergebnisse für UE kann allerdings keine adäquate Effektschätzung durchgeführt werden und damit auch keine abschließende quantitative Aussage zum Schaden von SOF/VEL getroffen werden.</p> <p><u>4.1 (GT 4, keine Zirrhose)</u></p> <p>Indirekter, nicht adjustierter historischer Vergleich SOF/VEL über zwölf Wochen vs. OBV/PTV/r + RBV über zwölf Wochen.</p> <p>Aus dem historischen Vergleich ließe sich ein Zusatznutzen von SOF/VEL vs. LDV/SOF nur bei Vorliegen eines dramatischen Effektes ableiten.</p> <p><u>4.2 (GT 4, kompensierte Zirrhose)</u></p> <p>Zu dieser Fragestellung konnte der pU keine direkt vergleichenden Studien vorlegen und Brückenkomparatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten. Der pU legt auch keinen indirekten, nicht adjustierten historischen Vergleich vor, beansprucht aber dennoch aufgrund einer verkürzten Behandlungsdauer von zwölf Wochen für SOF/VEL im Vergleich zu 24 Wochen für LDV/SOF einen Zusatznutzen.</p> <p><u>5. (GT 5, mit/ohne kompensierte. Zirrhose)</u></p> <p>Zu dieser Fragestellung konnte der pU keine direkt vergleichenden Studien vorlegen und Brückenkomparatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten. Der pU legt auch keinen indirekten, nicht adjustierten historischen Vergleich vor, beansprucht aber dennoch aufgrund einer verkürzten Behandlungsdauer von zwölf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wochen für SOF/VEL im Vergleich zu 48 Wochen für PEG-IFN + RBV einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p><u>6. (GT 6, mit/ohne kompensierte Zirrhose)</u></p> <p>Zu dieser Fragestellung konnte der pU keine direkt vergleichenden Studien vorlegen und Brückenkomparatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten. Der pU legt auch keinen indirekten, nicht adjustierten historischen Vergleich vor, beansprucht aber dennoch aufgrund einer verkürzten Behandlungsdauer von zwölf Wochen für SOF/VEL im Vergleich zu 48 Wochen für PEG-IFN + RBV einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p><u>7. (GT 1, dekompensierte Zirrhose)</u></p> <p>Zu dieser Fragestellung konnte der pU keine direkt vergleichenden Studien vorlegen und Brückenkomparatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten. Aus dem indirekten, nicht adjustierten historischen Vergleich SOF/VEL über zwölf Wochen vs. LDV/SOF + RBV über zwölf Wochen ließe sich ein Zusatznutzen nur bei Vorliegen eines dramatischen Effektes ableiten (s. o.).</p> <p><u>8. (GT 2-6, dekompensierte Zirrhose)</u></p> <p>Zu dieser Fragestellung konnte der pU keine direkt vergleichenden Studien oder indirekte Vergleiche vorlegen. Der pU beansprucht dennoch einen Zusatznutzen aufgrund einer hohen SVR und einem günstigen Nebenwirkungsprofil der Kombination SOF/VEL.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität stammen für alle Fragestellungen aus den Ergebnissen für die UE.</p> <p>1.1 (GT 1, keine Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,3 % vs. • LDV/SOF über 12 Wochen: 0,0 % RR = 6,20; p = 0,264 <p>1.2 (GT 1, komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,0 % vs. • LDV/SOF über 24 Wochen: 0,0 % keine Signifikanzberechnung <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 1,5 % vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: 0,0 % RR = 4,93; p = 0,302 <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,0 % vs. • SOF + RBV über 24 Wochen: 1,1 % keine Signifikanzberechnung <p>4.1 (GT 4, keine Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,0 % vs. • OBV/PTV/r + RBV über 12 Wochen: 0,0 % keine Signifikanzberechnung 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4.2 (GT 4, komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,0 % <p>5. (GT 5, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 2,9 % <p>6. (GT 6, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,0 % <p>7. (GT 1, dekomp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 4,4 % vs. • LDV/SOF + RBV über 12 Wochen: 1,7 % RR = 2,56; p = 0,41 <p>8. (GT 2-6, dekomp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0 % <p>Damit ergibt sich für keine Fragestellung ein Anhaltspunkt für ein verbessertes Überleben unter SOF/VEL.</p>	
	<p>Morbidität</p> <p>Als ausreichend validiertes Surrogat wurde der anhaltende Response zwölf Wochen nach Therapie (SVR12) erfasst (Bewertung der Ergebnisse siehe unten).</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ)</p> <p>Hierzu wurden nur in den RCT Daten erhoben, und zwar für den psychischen Summenscore des SF-36 (SF-36 MCS) und für den körperlichen Summenscore des SF-36 (SF-36 PCS):</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>A. SF-36 PCS, Änderung zwölf Wochen nach Therapieende vs. Therapiebeginn</u></p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 1,8 vs. • LDV/SOF über 24 Wochen: 3,6 MD -1,80; p = 0,088 <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 1,3 vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: 0,1 MD 1,20; p = 0,063 <p><u>B. SF-36 MCS, Änderung 12 Wochen nach Therapieende vs. Therapiebeginn</u></p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,2 vs. • LDV/SOF über 24 Wochen: 0,7 MD -0,50; p = 0,674 <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 1,6 vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: -1,3 MD 2,90; p = 0,002; Hedges`g 0,30 (0,11-0,49) <p>Hier zeigt sich statistisch zunächst ein signifikanter Vorteil für SOF/VEL gegenüber der ZVT. Die standardisierte Mittelwertdifferenz spricht dabei jedoch nur für einen geringen Effekt, der zudem nicht ausreichend sicher nachweisbar ist, da das Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb von 0,2 liegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 100	<p>Allerdings ist das Ergebnis schon aus methodischen Gründen nicht ausreichend aussagekräftig:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wurde die Studie offen durchgeführt und 2. unterscheidet sich die Beobachtungsdauer um zwölf Wochen. Verwertbare Ergebnisse für den SF-36 PCS über für beide Gruppen vergleichbare Beobachtungszeiträume legt der pU nach Angaben des IQWiG nicht vor (entweder sind Daten von weniger als 70 % der Patienten verfügbar oder der Anteil an Patienten mit verfügbaren Daten ist zwischen Gruppen größer 15 %). <p>→ Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Verbesserung der psychischen Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p>	
	<p>SVR12</p> <p>Die folgenden Ergebnisse betreffen das anhaltende virologische Ansprechen zwölf Wochen nach Therapieende, d. h. HCV-RNA zwölf Wochen nach Therapieende unterhalb der Nachweisgrenze.</p> <p>1.1 (GT 1, keine Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 98,7 % vs. • LDV/SOF über 12 Wochen: 97,8 % <p>RR = 1,01; p = 0,301</p> <p>Einen Vergleich mit einer gemäß der Zulassung möglichen verkürzten LDV/SOF-Therapie über nur acht Wochen (T-naive Patienten) oder einer verlängerten LDV/SOF-Therapie über 24 Wochen (T-erfahrene Patienten mit begrenzten weiteren Therapieoptionen)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewer- tung S. 97</p>	<p>führt der pU nicht durch.</p> <p>→ Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Verbesserung des SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>1.2 (GT 1, komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 99,8 % vs. • LDV/SOF über 24 Wochen: 97,7 % <p>RR = 1,01; p = 0,569</p> <p>Einen Vergleich mit einer gemäß Zulassung möglichen verkürzten LDV/SOF-Therapie über nur zwölf Wochen (Patienten mit geringem Progressionsrisiko und weiteren Therapieoptionen) führt der pU nicht durch.</p> <p>→ Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Verbesserung des SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 99,3 % vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: 93,9 % <p>RR= 1,06 (1,01–1,11); p = 0,018</p> <p>Das IQWiG bewertet die Ergebnisse zum SVR12 als hoch verzerrt, da der pU Ergebnisse zum SVR24 nicht vorlegt, obwohl sie vorliegen müssen, da der pU selbst eine Konkordanzanalyse zwischen SVR12 und SVR24 vorgenommen hat.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung des IQWiG nicht zu und hält die Ergebnisse zum SVR12 nicht für relevant verzerrt, da das Fehlen der SVR24-Werte für beide Gruppen zutrifft und der SVR12 mittlerweile als ausreichend ähnlich dem SVR24 eingeschätzt wird.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">IQWiG Dossier- bewer- tung S. 97</p>	<p>Dennoch sollten vom pU die Werte für den SVR24 nachgefordert werden.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich ein Hinweis für einen besseren SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 95,3 % vs. • SOF + RBV über 24 Wochen: 80,4 % RR = 1,19 (1,11–1,26); p < 0,001 <p>Das IQWiG bewertet die Ergebnisse zum SVR12 als hoch verzerrt, da der pU keine Ergebnisse zum SVR24 vorlegt, obwohl sie möglicherweise vorliegen bzw. zu ermitteln sein müssten.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung des IQWiG nicht zu und hält die Ergebnisse zum SVR12 nicht für relevant verzerrt, da das Fehlen der SVR24-Werte für beide Gruppen zutrifft und der SVR12 mittlerweile als ausreichend ähnlich dem SVR24 eingeschätzt wird. Dennoch sollten vom pU die Werte für den SVR24 nachgefordert werden.</p> <p>In der Originalpublikation (18) finden sich weitere Auswertungen für den SVR12 in Abhängigkeit vom Therapiestatus (T-naiv/ T-erfahren) und dem Vorliegen einer kompensierten Zirrhose (Zi+/Zi-).</p> <p>T-naiv/Zi-: 98 % vs. 90 % T-naiv/Zi+: 93 % vs. 73 % T-erfahren/Zi-: 91 % vs. 71 % T-erfahren/Zi+: 89 % vs. 58 %</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich ein Hinweis für einen besseren SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT, unabhängig vom Therapiestatus und dem Vorliegen einer kompensierten Zirrhose oder nicht.</p> <p>4.1 (GT 4, keine Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 99,0 % vs. • OBV/PTV/r + RBV für 12 Wochen: 100 % RR = 0,99; p = 0,500 <p>→ Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Verbesserung des SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>4.2 (GT 4, komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 100 % (27 von 27 Patienten) <p>Der pU führt keinen Vergleich, auch keinen nicht adjustierten indirekten Vergleich, mit der ZVT durch. Er stellt die Ergebnisse zum SVR12 auch nicht in Bezug zu Angaben über den SVR12, die in der Literatur für LDV/SOF über 24 Wochen bei Patienten mit GT4 und kompensierter Zirrhose bzw. für LDV/SOF über zwölf Wochen (bei Patienten mit geringem Progressionsrisiko und weiteren Therapieoptionen) berichtet wurden.</p> <p>Im Beschluss des G-BA für LDV/SOF wird für LDV/SOF bei GT4 (T-naive und T-erfahrene Patienten mit und ohne kompensierte Zirrhose) beispielsweise auf Basis der Studien GS-US-337-1119 und SYNERGY, in denen bei zusammen 65 Patienten ein SVR12 von 93–95 % erreicht wurde, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (29). Von den insgesamt 17 Patienten mit einer Zirrhose erreichten (mindestens) 16 einen SVR12. Die ver-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fügbaren, spärlichen Daten sprechen damit gegen einen Vorteil für SOF/VEL gegenüber LDV/SOF für das Erreichen eines SVR12.</p> <p>→ Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Verbesserung der SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>5. (GT 5, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 97,1 % (34 von 35 Patienten; 11 von 11 T-erfahrene) <p>Der pU führt keinen Vergleich, auch keinen nicht adjustierten indirekten Vergleich, mit der ZVT durch, sondern stellt lediglich Ergebnisse zum SVR dar, der unter PEG-IFN + RBV in der Literatur berichtet wurde. Diese lägen laut pU bei Behandlung über 48 Wochen um 55 % (21). Neben Angaben von 55 % für den SVR finden sich jedoch auch SVR-Raten von 60–70 % unter PEG-IFN + RBV (25). Allerdings scheint es sich bei den SVR-Angaben in der Literatur mehrheitlich um den SVR24 zu handeln, der in der Regel geringfügig günstiger ausfällt als der SVR12.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung keine ausreichenden Anhaltspunkte für eine Verbesserung des SVR12 unter SOF/VEL für zwölf Wochen gegenüber PEG-IFN + RBV, der pU dagegen einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein ausreichender Anhaltspunkt dafür, dass der SVR12 unter SOF/VEL für zwölf Wochen günstiger ausfällt als PEG-IFN + RBV über 48 Wochen.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen besseren SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. (GT 6, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 100 % (46 von 46 Patienten) <p>Der pU führt keinen Vergleich, auch keinen nicht adjustierten indirekten Vergleich mit der ZVT durch, sondern stellt lediglich Ergebnisse zum SVR dar, der unter PEG-IFN + RBV in der Literatur berichtet wurde. Dieser läge bei Behandlung über 48 Wochen um 65 % (24). In der zitierten Literatur beträgt der SVR jedoch nur bei einer Behandlung über 24 Wochen mit PEG-IFN + RBV 65 %, nach Behandlung über 48 Wochen dagegen 80 %. Auch sonst findet sich für den SVR beim GT6 in der Regel eine Rate von 70–80 % (22;23;25). Allerdings scheint es sich bei den SVR-Angaben auch hier mehrheitlich um den SVR24 zu handeln, der in der Regel geringfügig günstiger ausfällt als der SVR12.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung keine ausreichenden Anhaltspunkte für eine Verbesserung des SVR12 unter SOF/VEL für zwölf Wochen gegenüber PEG-IFN + RBV, der pU dagegen einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein ausreichender Anhaltspunkt dafür, dass der SVR12 unter SOF/VEL für zwölf Wochen günstiger ausfällt als PEG-IFN + RBV über 48 Wochen.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich ein Hinweis für einen besseren SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>7. (GT 1, dekomp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 88,2 % vs. • LDV/SOF + RBV über 12 Wochen: 86,8 % RR =1,02; p = 0,813 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 116</p>	<p>→ Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Verbesserung der SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>8. (GT 2–6, dekomp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ○ 100 % bei GT2 (4 von 4 Patienten) ○ 84,6 % bei GT3 (11 von 13 Patienten) ○ 100 % bei GT4 (2 von 2 Patienten) <p>Unter BSC ist keine spontane Viruselimination zu erwarten und nach Kenntnis der AkdÄ auch nicht berichtet. Aus Sicht der AkdÄ besteht trotz der sehr begrenzten Datenlage ein ausreichender Anhaltspunkt dafür, dass der SVR12 unter SOF/VEL über zwölf Wochen günstiger ausfällt als unter lediglich BSC, d. h. ohne antivirale Therapie. Die AkdÄ hält – anders als das IQWiG – den SVR12 auch bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose für einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>→ Damit ergibt sich ein Anhaltspunkt für eine Verbesserung der SVR12 unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>Der pU berichtet des Weiteren über SVR12-Raten unter SOF/VEL über zwölf Wochen bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion, ohne nach den GT-Subtypen zu differenzieren. Für Patienten mit HIV-Koinfektionen ist SOF/VEL so zugelassen und anzuwenden wie bei Patienten ohne Koinfektion. Der G-BA hat für diese Subpopulation keine gesonderte ZVT vorgegeben. Der pU hat Patienten mit Koinfektion bei den Fragestellungen 1–8 nicht berücksichtigt, da sie bisher nicht in den randomisierten Studien untersucht wurden (Ausschlussgrund bei den Studien ASTRAL 1–4)(18;28;30;31). Er legt die vorläufigen Ergebnisse der einarmigen ASTRAL-5-Studie</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor, die bei der European Association for the Study of the Liver (EASL) 2016 (32) präsentiert wurden.</p> <p>Patienten mit HIV-Koinfektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ○ 94,8 % bei GT2 (73 von 77 Patienten) ○ 100 % bei GT2 (11 von 11 Patienten) ○ 91,7 % bei GT3 (11 von 12 Patienten) ○ 100 % bei GT4 (4 von 4 Patienten) 	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S.120 ff, S. 339 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 101</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Die Ergebnisse zu den UE finden sich im Modul 4A für die RCT ab S. 120 und für die indirekten Vergleiche (1.1, 1.2, 4.1 und 7) ab S. 339. Dargestellt sind nur Ergebnisse für die Vergleiche, für die der pU ein signifikantes Ergebnis errechnet hat.</p> <p>Für die übrigen Fragestellungen (4.2, 5, 6 und 8) sind keine Ergebnisse dargestellt, da keine Vergleiche mit der ZVT vom pU vorgenommen wurden.</p> <p>1.1 (GT 1, keine Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 77,6 % vs. • LDV/SOF über 12 Wochen: 71,3 % RR = 0,035 <p>Bei der Erfassung der UE wurden vom pU Ereignisse berücksichtigt, die laut Dossierbewertung des IQWiG nicht patientenrelevant sind. Das IQWiG hält die Ergebnisse zu UE deshalb für nicht verwertbar. Ohne dies im Detail beurteilen zu können (keine Möglichkeit der Einsicht in den Studienbericht), schließt sich die AkdÄ dieser Bewertung an.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 101</p>	<p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Reduktion der UE unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 68,7 % vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: 76,5 % RR 0,90; p = 0,152 <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 88,4 % vs. • SOF + RBV über 24 Wochen: 94,5 % RR = 0,94 (0,89–0,98); p = 0,011 <p>Bei der Erfassung der UE wurden vom pU Ereignisse berücksichtigt, die laut Dossierbewertung des IQWiG nicht patientenrelevant sind. Das IQWiG hält die Ergebnisse zu UE deshalb für nicht verwertbar. Ohne dies im Detail beurteilen zu können (keine Möglichkeit der Einsicht in den Studienbericht), schließt sich die AkdÄ dieser Bewertung an, zumal die Ergebnisse ohnehin potenziell durch das offene Design der ASTRA-3-Studie hoch verzerrt sind.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Reduktion der AE unter SOLF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p><u>Ergebnisse zu den UE ≥ Grad 3 nach Gilead Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities</u></p> <p>1.2 (GT 1, komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 1,3 % vs. • LDV/SOF über 24 Wochen: 12,0 % RR = 0,10 (0,01–0,77); p = 0,027 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 102	<p>Die Unterschiede betreffen laut IQWiG-Dossierbewertung einzelne Laborparameter, die im Dossier nicht näher beschrieben sind. Die verwendete Skala ist vom pU für HIV-Erkrankungen entwickelt und für diese Analysen modifiziert worden. Das IQWiG beurteilt die Ergebnisse zu den UE \geq Grad 3 nach Gilead Sciences Inc. Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities für die Nutzenbewertung von SOF/VEL als nicht aussagekräftig. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Reduktion der schweren UE unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p>	
Dossier pU, Modul 4A, S. 120 ff., S. 339 ff.	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>Ergebnisse zu den SUE finden sich im Modul 4A für RCT ab S. 120 und für die indirekten Vergleiche (1.1, 1.2, 4.1 und 7) ab S. 339.</p> <p>Für keine dieser Fragestellungen errechnet der pU ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der SUE bei Vergleich von SOF/VEL gegenüber der ZVT. Entsprechend beansprucht er keinen Zusatznutzen von SOF/VEL hinsichtlich der SUE.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich aus den direkten Vergleichen und den indirekten, nicht adjustierten Vergleichen kein Anhaltspunkt für die Reduktion der SUE unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>Auf möglicherweise relevante Daten zur Rate an SUE unter SOF/VEL in den Indikationen 5 und 6 wird später (Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens) eingegangen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 120 ff., S. 339 ff</p>	<p>Spezifische UE</p> <p>Ergebnisse zu spezifischen UE finden sich im Modul 4A für die RCT ab S. 120 und für die indirekten Vergleiche (1.1, 1.2, 4.1 und 7) ab S. 339. Dargestellt sind hier nur die Ergebnisse für diejenigen Vergleiche, für die der pU ein signifikantes Ergebnis errechnet hat und für die er einen Zusatznutzen von SOF/VEL beansprucht.</p> <p>Für die übrigen Fragestellungen (4.2, 5, 6 und 8) werden dagegen keine Ergebnisse dargestellt, da vom pU keine Vergleiche mit der ZVT vorgenommen wurden.</p> <p><u>A. Anämie</u></p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,0 % vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: 6,1 % RR = 0,06 (0,00–0,99); p = 0,0495 <p>Das IQWiG beurteilt Anämien nicht als einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt und hält diejenigen Anämien, die patientenrelevant sind, durch den Endpunkt Müdigkeit für ausreichend abgebildet.</p> <p>Die AkdÄ würde dem nicht uneingeschränkt folgen: Die Relevanz einer Anämie ergibt sich nicht nur bei Verursachung von Müdigkeit (und Leistungseinschränkung), sondern insbesondere durch das Gefährdungspotenzial für relevante Sauerstoffminderversorgung kritischer Organe. Eine ausgeprägte Anämie z. B. bei einem Patienten mit koronarer Herzerkrankung erhöht das Risiko für einen Myokardinfarkt, und ihre Vermeidung ist für diesen Patienten ein direkter patientenrelevanter Nutzen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allerdings sind die Anämien vom pU nur als preferred term erfasst. Nicht klar ist, welches Ausmaß sie haben und ob sie bedeutsam sein könnten. In der Originalpublikation findet sich die Angabe, dass 0 % vs. 5 % unter SOF/VEL vs. der ZVT Hb-Konzentrationen < 10 g/dl aufwiesen, ohne dass hierfür statistische Berechnungen vorliegen ((18), Tabelle 3). Der pU selbst leitet aus dem Ergebnis keinen Zusatznutzen ab.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich in Anbetracht des Fehlens differenzierter Daten im Ergebnis der Bewertung des IQWiG und des pU an.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Reduktion potenziell relevanter Anämien unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0,4 % vs. • SOF + RBV über 24 Wochen: 8,7 % RR = 0,04 (0,01–0,30); p = 0,0017 <p>Anders als bei der Fragestellung 2 leitet der pU aus diesem Ergebnis (s. o.) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Dies erscheint widersprüchlich. Im Endergebnis schließt sich die AkdÄ dem IQWiG an und sieht keinen Anhaltspunkt für eine Reduktion potenziell relevanter Anämien.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Reduktion potenziell relevanter Anämien unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. (GT 1, dekomp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL + RBV 12 Wochen: 27,9 % vs. • LDV/SOF + RBV 12 Wochen: 8,6 % RR = 3,24 (1,29–8,14); p = 0,012 <p>In der Studie ASTRAL 4 wurden Patienten mit GT1–6 und dekompensierter Zirrhose untersucht, wobei ca. 78 % der Patienten einen GT1 aufwiesen (28;30). Die Rate an Hb-Abfällen unter 10 g/dl bzw. unter 8,5 g/dl betrug hier unter SOF/VEL + RBV für zwölf Wochen 23 % bzw. 7 %. Auch patientenrelevante Anämien könnten unter SOF/VEL + RBV nach Auffassung der AkdÄ nach diesem Befund häufiger sein als unter der ZVT. Da die Patientenrelevanz jedoch letztlich unklar ist und die Ergebnisse einem nicht adjustierten indirekten Vergleich entstammen, sieht die AkdÄ keinen ausreichenden Anhaltspunkt für eine Zunahme relevanter Anämien.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich kein Anhaltspunkt für die Zunahme oder Reduktion potenziell relevanter Anämien unter SOF/VEL + RBV gegenüber der ZVT.</p> <p><u>B. Ermüdung</u></p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 14,9 % vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: 35,6 % RR = 0,42 (0,26–0,67); p < 0,001 <p>Das IQWiG sieht für die als preferred term erfasste Müdigkeit anders als der pU (Hinweis) nur einen Anhaltspunkt für eine Reduktion unter SOF/VEL gegenüber der ZVT. Grund ist das offene Design der ASTRAL-2-Studie. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschät-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 136</p>	<p>zung an.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich ein Anhaltspunkt für eine Reduktion von Müdigkeit unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p><u>C. Psychiatrische Erkrankungen</u></p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 14,2 % vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: 28,8 % RR = 0,49 (0,30–0,81); p = 0,004 <p>Das IQWiG sieht für die als SOC (Systemorganklasse) erfassten psychiatrischen Erkrankungen anders als der pU (Hinweis) nur einen Anhaltspunkt für eine Reduktion unter SOF/VEL gegenüber der ZVT. Grund ist das offene Design der ASTRAL-2-Studie. Der Vorteil für SOF/VEL geht vor allem auf geringere Raten an Schlaflosigkeit (4,5 % vs. 13,6 %) und Reizbarkeit (3,0 % vs. 6,8 %) zurück.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich ein Anhaltspunkt für eine Reduktion von psychiatrischen Erkrankungen unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p> <p><u>D. Erkrankungen der Haut</u></p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 7,5 % vs. • SOF + RBV über 12 Wochen: 15,9 % RR = 0,47 (0,23–0,96); p = 0,033 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG sieht für die als SOC erfassten Hauterkrankungen anders als der pU (Hinweis) nur einen Anhaltspunkt für eine Reduktion unter SOF/VEL gegenüber der ZVT. Grund ist das offene Design der ASTRAL-2-Studie. Berichtet wird vor allem eine geringere Rate an Hautausschlag (1,5 % vs. 5,3 %).</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an; aus ihrer Sicht bleibt jedoch letztlich unklar, was sich hinter der Reduktion von Hauterkrankungen genau verbirgt.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich ein Anhaltspunkt für eine Reduktion von Hauterkrankungen unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 120 ff., S. 339 ff.</p>	<p>Therapieabbruch aufgrund von UE</p> <p>Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen wegen UE finden sich im Modul 4A für RCT ab S. 120 und für die indirekten Vergleiche (1.1, 1.2, 4.1 und 7) ab S. 339. Dargestellt sind hier nur Ergebnisse für diejenigen Vergleiche, für die der pU ein signifikantes Ergebnis errechnet hat und für die er einen Zusatznutzen von SOF/VEL beansprucht.</p> <p>Für die übrigen Fragestellungen (4.2, 5, 6 und 8) werden dagegen keine Ergebnisse dargestellt, da vom pU keine Vergleiche mit der ZVT vorgenommen wurden. Auf möglicherweise relevante Daten zu Therapieabbrüchen wegen UE unter SOF/VEL in den Indikationen 5, 6 und 8 wird später (Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens) eingegangen.</p> <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen: 0 % vs. • SOF + RBV über 24 Wochen: 3,3 % 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RR = 0,05 (0,00–0,89); p = 0,042</p> <p>Das IQWiG hält die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen wegen UE trotz der unterschiedlich langen Dauer der Therapie in den beiden Gruppen für verwertbar, wegen des offenen Designs der ASTRAL-3-Studie jedoch für potenziell hoch verzerrt, und sieht einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der ZVT. Die AkdÄ schließt sich dieser Bewertung an.</p> <p>→ Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich ein Anhaltspunkt für die Reduktion der Therapieabbrüche wegen UE unter SOF/VEL gegenüber der ZVT.</p>	
	<p><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von SOF/VEL in den einzelnen Indikationen aus Sicht der AkdÄ ist nachstehender Zusammenfassung zu entnehmen.</p> <p>1.1 (GT 1, keine Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt. <p>1.2 (GT 1, kompensierte Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt. <p>2. (GT 2, mit/ohne kompensierte Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf einen Zusatznutzen von SOF/VEL <p>3. (GT 3, mit/ohne kompensierte Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf einen Zusatznutzen von SOF/VEL 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4.1 (GT 4, keine Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt. <p>4.2 (GT 4, kompensierte Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt. <p>5. (GT 5, mit/ohne kompensierte Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL <p>6. (GT 6, mit/ohne kompensierte Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL <p>7. (GT 1, dekompensierte Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt. <p>8. (GT 2-6, dekompensierte Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL 	
	<p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Berücksichtigt sind nur noch die Indikationen, für die aus Sicht der AkdÄ ein Zusatznutzen von SOF/VEL vs. der ZVT vorliegt. Aufgeführt sind die Ergebnisse, auf Basis derer die AkdÄ zu ihrer Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens kommt.</p> <p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen vs. SOF + RBV über 12 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ○ SVR12: 99,3 % vs. 93,9 %; RR = 1,06 (1,01–1,11); p = 0,018; ○ Ermüdung: 14,9 % vs. 35,6 %; 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>RR = 0,42 (0,26–0,67); p < 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ psychiatrische Erkrankungen: 14,2 % vs. 28,8 %; RR = 0,49 (0,30–0,81); p = 0,004 ○ Hauterkrankungen: 7,5 % vs. 15,9 %; RR = 0,47 (0,23–0,96); p = 0,033 <p>Daraus abgeleitet: beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen vs. SOF + RBV über 24 Wochen <ul style="list-style-type: none"> ○ SVR12: 95,3 % vs. 80,4 %; RR = 1,19 (1,11–1,26); p < 0,001 ○ Therapieabbruch wegen UE: 0 % vs. 3,3 %; RR = 0,05 (0,00–0,89); p = 0,042 <p>Daraus abgeleitet: beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>5. (GT 5, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen vs. PEG-IFN + RBV <p>SVR12: im Vergleich zu Angaben in der Literatur SVR um ca. 30 % höher.</p> <p>Nebenwirkungen: z. B. SUE 5,7 %, Therapieabbruch wegen UE 0 %; damit geringer als für PEG-IFN + RBV (z. B. nach Angaben in (24)). Weitere Aspekte: IFN-freie Therapie; Verkürzung der Therapie.</p> <p>Daraus abgeleitet: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p> <p>6. (GT 6, mit/ohne komp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL über 12 Wochen vs. PEG-IFN + RBV 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SVR: Im Vergleich zu Angaben in der Literatur SVR um ca. 20 % höher.</p> <p>Nebenwirkungen: z. B. SUE 2,2 %, Therapieabbruch wegen UE 0 %; damit geringer als für PEG-IFN + RBV (z. B. nach Angaben in (24)). Weitere Aspekte: IFN-freie Therapie; Verkürzung der Therapie.</p> <p>Daraus abgeleitet: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p> <p>8. (GT 2-6, decomp. Zirrhose):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF/VEL + RBV über 12 Wochen vs. BSC <ul style="list-style-type: none"> ○ SVR12: gemittelt ca. 90 % ○ Nebenwirkungen: z. B. SUE 15,8 %, Therapieabbruch wegen UE 21,1 %. <p>Eine spontane Viruselimination tritt unter BSC so gut wie nicht auf. Bei dekompensierter Leberzirrhose kann aus Sicht der AkdÄ der patientenrelevante Nutzen jedoch nicht an Hand der SVR12 quantifiziert werden.</p> <p>Daraus abgeleitet: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>	
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung SOF/VEL</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich damit in der Zusammenfassung folgende Bewertung für SOF/VEL für die einzelnen Fragestellungen:</p> <p>1.1 (GT 1, keine Zirrhose): Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt.</p> <p>1.2 (GT 1, komp. Zirrhose): Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. (GT 2, mit/ohne komp. Zirrhose): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von SOF/VEL.</p> <p>3. (GT 3, mit/ohne komp. Zirrhose): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von SOF/VEL.</p> <p>4.1 (GT 4, keine Zirrhose): Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt.</p> <p>4.2 (GT 4, komp. Zirrhose): Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt.</p> <p>5. (GT 5, mit/ohne komp. Zirrhose): Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL.</p> <p>6. (GT 6, mit/ohne komp. Zirrhose): Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL.</p> <p>7. (GT 1, dekomp. Zirrhose): Kein Zusatznutzen für SOF/VEL belegt.</p> <p>8. (GT 2-6, dekomp. Zirrhose): Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Es ist bedeutsam, dass SOF/VEL bei allen Genotypen mit gutem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erfolg eingesetzt werden kann, unabhängig vom Therapiestatus und unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose. Auch die Unabhängigkeit des SVR vom Subtyp des GT1 und – soweit vorliegende Daten dies beurteilen lassen – von RAV bei GT1 (nicht aber bei GT3) erleichtern die Therapie.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Differenzierung in therapienaive und vorbehandelte GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) wird die Patientengruppe, bei der bei GT1 ein Zusatznutzen für SOF/VEL gegenüber SOF/LED möglich erscheint, nicht differenziert beurteilt. SOF/VEL erreicht bei zwölfwöchiger Therapie bei therapieerfahrenen Patienten mit kompensierter Zirrhose eine SVR12 von 99 % (31). Die ZVT mit SOF/LED hat hier bei zwölfwöchiger Therapie eine SVR von 90 %, die erst durch Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen (SVR 98–100 %) oder Kombination mit RBV für zwölf Wochen (SVR 96 %) verbessert werden kann. Unter klinischen Gesichtspunkten ergibt sich hier ein Vorteil für die Behandlung mit SOF/VEL.</p> <p>Weitere Vorteile von SOF/VEL betreffen die Genotypen 2 und 3, bei denen eine bessere SVR12 und bessere Verträglichkeit gegenüber der ZVT des G-BA festzustellen ist, sowie die Genotypen 5 und 6, bei denen mit SOF/VEL eine IFN-freie und zudem deutlich verkürzte Therapie möglich ist. Auch bei GT2–6 mit dekompensierter Zirrhose erreicht SOF/VEL eine hohe SVR12 mit vertretbarem Nebenwirkungsprofil; allerdings stellt hier BSC, die vom G-BA als ZVT festgelegt wurde, nicht mehr den aktuellen Therapiestandard dar.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, 33. Woche 2016 (Datenstand: 7. September 2016): https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/36_16_wotab.pdf?__blob=publicationFile. Epidemiol Bull 2016; Nr. 36.
2. Hauser W, Schnur M, Steder-Neukamm U et al.: Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 599-606.
3. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC et al.: The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. Hepatology 1999; 30: 1299-1301.
4. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD et al.: Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. Hepatology 2005; 41: 790-800.
5. Singal AG, Volk ML, Jensen D et al.: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 280-288.
6. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY et al.: Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2010; 52: 833-844.
7. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR et al.: A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 509-516.
8. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S et al.: Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. Hepatology 2011; 54: 1547-1558.
9. Maruoka D, Imazeki F, Arai M et al.: Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 291-299.
10. van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ et al.: Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. JAMA 2014; 312: 1927-1928.
11. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al.: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA 2012; 308: 2584-2593.

12. Morgan RL, Baack B, Smith BD et al.: Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013; 158: 329-337.
13. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I et al.: The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 204-212.
14. Dieperink E, Pocha C, Thuras P et al.: All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 872-880.
15. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P et al.: Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum vom 18.02.2015 zur S3-Leitlinie 021/012 "Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie" im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften: DGVS, bng, DGP, GfV, GPGE, SGG, ÖGGH, DTG. 2015.
16. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Stand: 7. Juli 2016, Letzte Änderung: 27. September 2016.
17. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016.
18. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al.: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608-2617.
19. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Epclusa® 400 mg/100 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2016.
20. European Medicines Agency (EMA): Epclusa® - Sofosbuvir/Velpatasvir: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf. London, 28. Juli 2016.
21. Devaki P, Jencks D, Yee BE, Nguyen MH: Sustained virologic response to standard interferon or pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 5: systematic review and meta-analysis of ten studies and 423 patients. *Hepatol Int* 2015; 9: 431-437.
22. Nguyen NH, McCormack SA, Yee BE et al.: Meta-analysis of patients with hepatitis C virus genotype 6: 48 weeks with pegylated interferon and ribavirin is superior to 24 weeks. *Hepatol Int* 2014; 8: 540-549.
23. Thong VD, Poovorawan K, Tangkijvanich P et al.: Influence of Host and Viral Factors on Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 6 Treated with Pegylated Interferon and Ribavirin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2015; 58: 373-381.
24. Wang X, Liu F, Wei F et al.: Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 6: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e100128.

25. Wantuck JM, Ahmed A, Nguyen MH: Review article: the epidemiology and therapy of chronic hepatitis C genotypes 4, 5 and 6. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 137-147.
26. World Health Organization (WHO): Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis c infection. Genf, Stand: April 2016.
27. A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015: The 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver * April 22-26, 2015 * Vienna, Austria Special Reporting on: * Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients With Advanced Cirrhosis or Posttransplant Recurrence: Phase 3 ALLY-1 Study* Efficacy and Safety of Grazoprevir and Elbasvir in Hepatitis C Genotype 1-Infected Patients With Child-Pugh Class B Cirrhosis (C-SALT Part A)* Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated and Post Liver Transplantation Patients With HCV Infection: Preliminary Results of the Prospective SOLAR 2 Trial* Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens With Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks* Sofosbuvir + Peginterferon/Ribavirin for 12 Weeks Vs Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks in Genotype 3 HCV Infected Patients and Treatment-Experienced Cirrhotic Patients With Genotype 2 HCV: The BOSON Study* Safety and Efficacy of the Combination Daclatasvir-Sofosbuvir in HCV Genotype 1-Mono-Infected Patients From the French Observational Cohort ANRS CO22 HEPATHER* C-SWIFT: Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in Cirrhotic and Noncirrhotic, Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection for Durations of 4, 6 or 8 Weeks and Genotype 3 Infection for Durations of 8 or 12 Weeks PLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Steven L. Flamm, MD Chief, Liver Transplantation Program Professor of Medicine and Surgery Northwestern University Feinberg School of Medicine Chicago, Illinois. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015; 11: 1-23.
28. European Medicines Agency (EMA): Epclusa® - Sofosbuvir/Velpatasvir: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004210/WC500211152.pdf. EMA/399285/2016, Procedure No. EMEA/H/C/004210/0000, London, 26. Mai 2016.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stand, Berlin, 21. Mai 2015.
30. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al.: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 2618-2628.
31. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C et al.: Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-2607.
32. Wyles D: Sofosbuvir/Velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in patients co-infected with hcv and hiv-1: the phase 3-astral-5 study (51st EASL). Barcelona, April 2016.

