

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

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

Hepatitis C, resultieren (2–4).

2. SVR beendet die psychische Belastung Erkrankter, welche aus dem Wissen um mögliche lebensverkürzende Folgen der Erkrankung resultiert (2–4).

SVR bewirkt damit einen direkten patientenrelevanten Nutzen. Die dauerhafte Beendigung der Virusreplikation eliminiert den Auslöser von Zirrhose, HCC und Leberversagen. Die grundsätzlich wünschenswerte Validierung von SVR als Surrogatparameter für die Folgen der CHC durch prospektive randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) ist nicht durchführbar, denn:

1. Es ist ethisch nicht vertretbar, aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen Patienten die Beendigung der schwerwiegenden Infektionskrankheit und die Beseitigung der mit dieser unmittelbar verbundenen Symptome der Erkrankung vorzuenthalten, um SVR als Surrogatparameter zu validieren.
2. Patienten würden RCTs nicht akzeptieren, wenn dies den Verzicht auf das Erreichen eines SVR impliziert.

Prospektive Kohortenstudien sind und bleiben deshalb die bestmögliche Evidenz für die Validierung des Surrogatparameters SVR:

Die Metaanalyse von Singal et al. 2010 (5) analysiert die bis Ende 2008 vorliegenden, qualitativ hochwertigen Kohortenstudien zur Validierung von SVR: Vier prospektive und 22 retrospektive Studien zeigen eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose. Weitere, nach 2008 publizierte Studien von Morgan et al. 2010 (6) und Backus et. al 2011 (7) sowie Innes et al. 2011 (8) und Maruoka et al. 2011 (9) bestätigen diese Ergebnisse.

Das IQWiG verweist bzgl. des SVR auf die Ausführungen zur frühen Nutzenbewertung von Telaprevir und Boceprevir und berücksichtigt nicht danach publizierte Evidenz, welche die Einschätzung der AkdÄ stützt:

Van der Meer et al. 2012 (10) haben für Patienten mit Hepatitis C und fortgeschrittener Fibrose (n = 530) bei einer Beobachtungszeit von im Mittel 8,4 Jahren zeigen können, dass SVR assoziiert war mit einem redu-

zierten 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; $p < 0,001$).

McCombs und Mitarbeiter 2014 (11) haben in einer Kohortenstudie ($n = 28.769$) zeigen können, dass das Erreichen von SVR das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Hepatitis C um 45 % reduziert.

Dieperink et al. 2014 (12) haben in einer retrospektiven Analyse gezeigt, dass bei CHC das Erreichen von SVR die Mortalität (HR 0,47; 95 % CI 0,26–0,85; $p = 0,012$) und die leberassoziierte Mortalität senkt (HR 0,23; 95 % CI 0,08–0,66; $p = 0,007$).

Das Erreichen einer SVR ist daher als direkter patientenrelevanter Nutzen sowie als valides Surrogat sowohl bezüglich der Verringerung des Risikos für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, als auch bezüglich der Verringerung der leberbezogenen und Gesamt-Mortalität anzusehen.

Dies entspricht u. a. auch der Einschätzung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und des Scottish Medicines Consortium (SMC).

Die AkdÄ weist darauf hin, dass SVR als nicht formal validierter Surrogatparameter nach der Methodik des IQWiG grundsätzlich keine Quantifizierung des Nutzens erlaubt, was die vergleichende Bewertung von Therapieansätzen der CHC erschwert.

Bisherige Therapie der chronischen Hepatitis C:

Für die Behandlung der CHC stehen – unabhängig vom Genotyp (GT) – pegyliertes Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) zur Verfügung. Im Jahr 2011 wurden die Proteaseinhibitoren Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TEL) in Deutschland zur Behandlung der Hepatitis C beim GT 1 zugelassen. Diese werden nur in Kombination mit PEG-IFN und RBV eingesetzt.

1. Alle bisherigen Behandlungsregime sind durch erhebliche Nebenwirkungen belastet, welche sich in den nebenwirkungsbedingten Abbruchra-

ten der Therapien von > 10 % widerspiegeln.

2. Die Erfolgsraten (SVR) der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) liegen in Abhängigkeit von HCV, Genotyp und Prognoseparametern zwischen 32 % und 77 % (s. IQWiG Dossierbewertung S. 118).

3. Da es bisher keine interferonfreie Behandlungsoption der CHC gibt, können Patienten mit Kontraindikationen gegen, bzw. Unverträglichkeit von PEG-IFN bisher nicht behandelt werden.

4. Für Patienten nach erfolgloser Therapie der CHC führt die Wiederholung der ZVT nur bei einem Teil der Patienten zu einem SVR. SVR-Raten der Re-Therapie bei Therapieversagern liegen für Non-Responder zwischen 9 % und 41 % und für Relapse-Patienten zwischen 24 % und 83 % je nach Genotyp und prognoserelevanten Patientenfaktoren.

Bisher nicht oder nicht erfolgreich behandelbare Patienten mit CHC:

Nur für einen Teil der CHC Patienten bietet die bisher verfügbare Therapie eine Behandlungsoption: Maasoumy und Mitarbeiter fanden, dass von 208 GT 1-CHC-Patienten 103 wegen Kontraindikationen gegen eine Triple-Therapie (PEG-IFN, RBV, TEL oder BOC) nicht behandelt werden konnten (13).

McCombs und Mitarbeiter 2014 (11) fanden, dass von 28.769 CHC-Patienten 24,3 % mit Interferon (INF) behandelt wurden.

Bei den mit ZVT behandelten Patienten blieb die Behandlung bei 23–68 % ohne Erfolg.

Der relevante Anteil von CHC-Patienten der mit den bisher verfügbaren Therapien nicht oder nicht erfolgreich behandelt werden kann unterstreicht den Bedarf an neuen therapeutischen Optionen für CHC.

Sofosbuvir als erster Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV zur Behandlung der CHC:

Die Zulassung des Nukleotid-Prodrug Sofosbuvir (SOF) stellt eine Erwei-

terung des Behandlungsspektrums aller Genotypen der CHC-Infektion dar.

SOF ist der erste pangenotypische Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, eines Schlüsselenzyms für die HCV-Replikation. SOF wird in Kombination mit weiteren Arzneimitteln für die Behandlung der CHC eingesetzt.

Erstmalig ist mit SOF das Erreichen eines SVR durch eine interferonfreie Behandlung möglich. In Anbetracht der belastenden Nebenwirkungen von INF und der Anwendungseinschränkung durch Kontraindikationen für INF stellt dies einen wesentlichen Fortschritt der Therapie dar:

Damit eröffnen sich erstmals erfolgreiche Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Kontraindikationen gegen bzw. Unverträglichkeit von INF.

Auch die signifikant und klinisch relevant niedrigere Rate von nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen unter interferonfreien SOF-Regimen im Vergleich zu INF enthaltenden Therapieregimen ist ein Hinweis auf eine deutlich bessere Verträglichkeit von SOF im Vergleich zu Interferon.

Daten wissenschaftlicher Studien zur Kombination von SOF mit weiteren, zum Teil noch nicht zugelassenen direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) legen den Schluss nahe, dass der wesentliche Nutzen von SOF in der interferonfreien Kombinationstherapie mit SOF in Kombination mit einem oder mehreren DAA liegen wird. Hier kommt der hohen Resistenzbarriere von SOF (in den vorliegenden Studien keine Resistenz berichtet) und dem Ansprechen aller Patienten auf die Therapie (in den vorliegenden Studien kein Non-Response auf SOF berichtet) eine relevante Bedeutung zu.

Die zwischenzeitlich erfolgte Zulassung von Olysio® (Simeprevir) und die erwarteten Neuzulassungen weiterer DAA beeinflussen bereits jetzt den therapeutischen Algorithmus im Versorgungsalltag, da sich Patienten und Behandler in Fällen nicht dringlicher Behandlungsindikation häufig dazu entscheiden, auf eine interferonbasierte Therapie zugunsten zukünftiger interferonfreier Behandlungsoptionen zu verzichten.

Grenzen der vorliegenden Nutzenbewertung von SOF:

Die im Folgenden gemachten Kommentare zum Zusatznutzen von SOF im Vergleich zur ZVT beziehen sich auf den Zeitpunkt der Markteinführung von SOF und berücksichtigen nicht die Studien zu SOF in Kombination mit zu diesem Zeitpunkt nicht als Arzneimittel in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen. (Die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir sind andernorts bereits zugelassen).

Aktuell befinden sich weitere Arzneimittel zur Behandlung der CHC im Zulassungsverfahren. Für einige dieser DAA liegen bereits Daten zur interferonfreien Kombinationstherapie mit SOF vor, wie z. B. für SOF in Kombination mit Ledipasvir:

99 % zuvor unbehandelter CHC-GT-1-Patienten (16 % Zirrhose, 67 % GT 1a) erreichten durch 12-wöchige Therapie mit SOF + Ledipasvir einen SVR (ION-1 Studie, (14)).

Erfolgslos vorbehandelte CHC-Genotyp Patienten (20 % Zirrhose, 79 % GT 1a) erreichten durch 12-(24)-wöchige Therapie mit SOF und Ledipasvir in 94 % (99 %) einen SVR (ION-2 Studien, (15)). In keiner der beiden Studien kam es zu einem Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen.

Mit Erteilung der Zulassung für **Olysio® (Simeprevir)** am 14. Mai 2014 zur Behandlung der CHC (GT 1 und 4) u. a. in Kombination mit SOF (+/-RBV) steht heute bereits eine interferonfreie Behandlungsoption für naiv und therapieerfahrene G1-CHC-Patienten in Deutschland zur Verfügung:

In der COSMOS-Studie wurden erfolglos vorbehandelte GT-1-CHC-Patienten (Non-Responder) ohne Zirrhose über 12 Wochen mit Simeprevir in Kombination mit SOF behandelt. Die SVR Rate dieser als schwer zu behandeln zu klassifizierenden Patienten betrug 95 %. Die SVR-Rate von Non-Respondern und therapienaiven Patienten (Kohorte 2 der COSMOS Studie) betrug 93 % (16). Kein Patient dieser Studie hat die 12-wöchige Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen.

Dies deutet darauf hin, dass die Kombination von SOF mit weiteren DAA wesentlich den Zusatznutzen von SOF entscheidend determiniert.

Verfahrensbedingt kann die Bewertung des *zukünftigen Potentials* von SOF nicht innerhalb des aktuellen Verfahrens der frühen Nutzenbewertung erfolgen.

Die AkdÄ weist darauf hin, dass auch der *aktuelle Zusatznutzen* von SOF nicht ohne Berücksichtigung der Daten zur Kombination von SOF mit dem am 14. Mai 2014 in Deutschland zur Kombinationstherapie mit SOF bei CHC zugelassene Simeprevir korrekt beurteilt werden kann.

Da das vorliegende Gutachten des IQWiG diese Daten nicht berücksichtigt kann es den aktuellen Zusatznutzen von SOF nicht adäquat beurteilen.

Vorschlag:

Aus den oben angeführten Gründen vertritt die AkdÄ die Auffassung, dass eine kurzfristig Neubewertung des Zusatznutzens von SOF durch den G-BA erfolgen sollte, um seinen Stellenwert als Kombinationspartner neuer antiviraler Mittel gegen CHC zu berücksichtigen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

	<p>perten verbindlich vorzusehen.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Bzgl. der vom G-BA beschlossenen ZVTs wird auf die Dossierbewertung des IQWiG zu SOF verwiesen.</p> <p>In den G-BA-Beschlüssen zu Telaprevir und Boceprevir wird für Triple-Therapien bei CHC durch GT 1 ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gesehen, ohne dass hier therapienaive Patienten mit Zirrhose explizit ausgeschlossen werden (17;18).</p> <p>Dass der G-BA jetzt für die therapienaiven Patienten mit Zirrhose ausschließlich die duale Therapie festgelegt hat ist inkonsistent.</p> <p>Vorschlag:</p> <p>Für therapienaive Patienten mit CHC-Infektion durch GT 1 mit kompensierter Zirrhose sieht die AkdÄ sowohl die duale Therapie als auch die Triple-Therapie als ZVT an.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 13 ff + 53–54</p>	<p>Zulässigkeit indirekter, nicht-adjustierter Vergleiche</p> <p>Zu den Fragestellungen 1, 1b, 3, 4, 5 und 6 wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausschließlich Ergebnisse aus nicht-adjustierten indirekten Vergleichen, sogenannte „historische Vergleiche“ eingereicht.</p> <p>Hauptproblem nicht-adjustierter indirekter Vergleiche ist, dass sich die Charakteristika der für den Vergleich heran gezogenen Patientenkollektive in nicht kalkulierbarer Weise unterscheiden können (fehlende Randomisierung; kein Vergleich über einen oder auch mehrere gemeinsame Komparatoren, gegen den/die die Interventionen randomisiert geprüft wurden).</p> <p>Solche („naiven“) nicht-adjustierten indirekten Vergleiche werden für vergleichende Aussagen zu Nutzen und Schaden aus methodischen Gründen als in der Regel nicht akzeptabel angesehen, da sie als nicht ausreichend ergebnissicher gelten (19;20).</p> <p>Für die klinische Prüfung von DAA zur Behandlung der CHC hat</p>	

die FDA festgelegt, dass einarmige Studien mit historischen Kontrollen akzeptabel sind. Die FDA hat in ihrer „Guidance for Industry, Chronic Hepatitis C Infection: Developing Direct Acting Antiviral Drugs“ einarmige Studien mit historischen Kontrollen sowohl für interferonfreie (S. 18), als auch für INF enthaltende (S. 19) DAA-Regime empfohlen (21).

Das vom pU gewählte Studiendesign entspricht somit den Empfehlungen der FDA, nicht aber den methodischen Anforderungen des IQWiG für die frühe Nutzenbewertung.

Die AkdÄ betont die Wichtigkeit von RCTs für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Im Falle der DAA zur Behandlung von CHC erkennt die AkdÄ für interferonfreie Behandlungsregime in Übereinstimmung mit der FDA und in Abweichung der Bewertung durch das IQWiG aber an, dass einarmige Studien mit historischen Kontrollen akzeptabel und adäquat sein können. Die Gründe sind:

- A) Patienten mit CHC sind bei der Möglichkeit einer interferonfreien Therapie zunehmend nicht bereit, sich in den Kontrollarm mit INF randomisieren zu lassen.
- B) Die mit der ZVT für die unterschiedlichen Patientengruppen erreichbaren SVR-Raten sind durch zahlreiche methodisch hochwertige Studien gut belegt.
- C) Es liegen bereits für viele Patientengruppen ausreichende Studiendaten vor, die erwarten lassen, dass Therapieergebnisse mit DAA (SVR-Raten) deutlich besser als die der ZVT sein werden.

Aus diesen Gründen akzeptiert die AkdÄ die Nutzung von einarmigen Studien mit historischen Kontrollen zur frühen Nutzenbewertung von SOF bei CHC bei interferonfreien Regimen mit SOF.

Die oben genannten Gründe treffen jedoch nicht zu, wenn DAA in Kombination mit PEG-IFN eingesetzt werden. Abweichend von den Empfehlungen der FDA würde die AkdÄ hier RCTs fordern, da beide Studienarme INF umfassen und eine Randomisierung

<p>IQWiG Dossier- bewer- tung S. 50 ff</p>	<p>möglich ist.</p> <p>Da aber auch für diese Fragestellungen die mit der ZVT für die unterschiedlichen Patientengruppen erreichbaren SVR-Raten durch zahlreich methodisch hochwertige Studien gut belegt sind, ist es inhaltlich vertretbar, die Daten interferonhaltiger SOF-Therapieregime mit historischen Kontrollen zu vergleichen.</p> <p>Auswahl von Studien für historische Vergleiche</p> <p>Im vorliegenden Fall ist der pU bei der Suche nach relevanten Studien für die Prüf- und Komparator-Interventionen in unterschiedlicher Weise vorgegangen. Er hat für die Prüf-Interventionen mit SOF Studienarme aus RCTs und prospektive unkontrollierte Studien und für die Komparator-Interventionen nur Studienarme aus RCTs heran gezogen. Er begründet die Nichtberücksichtigung von einarmigen Studien für den Komparator durch die zu hohe Zahl der bei diesem Vorgehen einzuschließenden Studien.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewer- tung S. 5,6</p>	<p>Das IQWiG weist darauf hin, dass es methodisch inadäquat ist, für beide Studienarme des indirekten Vergleichs andere Auswahlkriterien zu definieren. Diese Kritik ist formal richtig, die dadurch entstandene Verzerrungsquelle hier möglicherweise aber zu vernachlässigen. Da von den eingeschlossenen RCTs jeweils nur ein Arm betrachtet wird, haben diese Studien für den indirekten Vergleich keinen höheren Evidenzgrad als einarmige Studien. Die hohe Evidenz von RCTs liegt im direkten Vergleich – fällt dieser weg, da nur ein Arm betrachtet wird, ist die Evidenz durchaus mit einer einarmigen Studie vergleichbar. Insofern ist auf Seiten der Prüf- und Komparator-Intervention zwar nach vergleichbaren Daten gesucht worden – allerdings auf Komparatorseite unter Verzicht auf die Vollständigkeit den Daten.</p> <p>Die AkdÄ hält das Verzerrungspotential durch die getroffene Auswahl der Studien für den historischen Vergleich für vernachlässigbar.</p>	

Nutzen und Schaden in den nicht-adjustierten indirekten Vergleichen:

In klinischen Situationen, in denen keine direkt vergleichenden Studien gefordert werden können (Ausführungen zur diesbezüglichen Bewertung bei einzelnen GT und entsprechender Therapieschemata siehe unten), könnten die mittels des indirekten Vergleichs gewonnenen Informationen aus Sicht der AkdÄ unter der Voraussetzung berücksichtigt werden, dass diese methodisch valide durchgeführt sind und/oder so genannte „dramatische Effekte“ zeigen.

Eine detaillierte Bewertung der Daten aus den indirekten Vergleichen erfolgte durch die AkdÄ jedoch nicht: Die vom IQWiG angeführten Mängel werden an entsprechender Stelle kommentiert. Dagegen hat die AkdÄ überprüft, ob nach ihrer Ansicht solche „dramatischer Effekte“ bzgl. Zusatznutzen und/oder Schaden für einzelne Fragestellungen in den indirekten Vergleichen erkennbar sind. Dieses wird an den entsprechenden Stellen kommentiert. Grundsätzlich hält sie dabei nur die Ableitung von Anhalten aus solchen Vergleichen für begründbar. Die AkdÄ teilt zudem nicht die vom IQWiG verwendete Definition für „dramatische Effekte“.

Definition „Dramatischer Effekt“

Das IQWiG prüft, ob in den vom pU vorgelegten „historischen Vergleichen“ zum Zusatznutzen und Schaden so genannte „dramatische Effekte“ auffällig sind. Bei der Operationalisierung orientiert es sich für einen „dramatischen Effekt“ an Werten in seinem Methodenpapier 4.1, das in relativen Risiken ausgedrückt Therapieeffekte größer als 10 fordert (22).

Der Vorschlag des IQWiG lehnt sich an Überlegungen auf Basis einiger weniger, aber exemplarischer Szenarien an, bei denen die Autoren folgern, dass bei der vergleichenden Bewertung von Behandlungseffekten mithilfe von Beobachtungsstudien relative Effektstärken von > 10 bzw. $< 0,1$ möglicherweise auch schon > 5

<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 118</p>	<p>bzw. $< 0,2$ gegenüber Spontanverläufen oder historischen Kontrollen für die berechnete Annahme eines kausalen Zusammenhangs in der Regel ausreichend sind (vgl. IQWiG Allg. Methodenpapier S. 44, (22)).</p> <p>Die AkdÄ teilt die IQWiG Definition des „dramatischen Effektes“ nicht.</p> <p>Die AkdÄ fordert, dass sowohl die momentan unter Standardtherapie erwarteten Effekte, die relative Effektstärke als auch die absolute Effektgröße in die Bewertung des Therapieeffektes mit einbezogen werden.</p> <p>Laut Angaben in der Dossierbewertung liegen die SVR-Raten in den vom pU zitierten Vergleichstherapien zwischen 32 und 77 %. Selbst bei einer Verbesserung unter der neuen Therapie auf SVR-Raten von 100 % läge der relative Therapieeffekt nur bei $100/32 = 3,21$ bzw. $100/77 = 1,3$. Einer Verbesserung der SVR von 32 % auf 100 % würde die AkdÄ – trotz eines relativen Therapieeffektes von nur 3,2 – aber sicher als einen „dramatischen Effekt“ ansehen.</p> <p>Vorschlag:</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein „dramatischer Effekt“ nicht durch einen festen Cut-off für die relative Effektstärke zu definieren, sondern muss die absolute Effektgröße und die Relevanz des Effektes aus medizinischer Sicht mit einbeziehen. In diesem Fall ist eine solche Betrachtung für die speziellen Therapieschemata separat vorzunehmen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9, Tab. 4</p> <p>IQWiG Dossier-</p>	<p><u>Zusatznutzen</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von SOF durch das IQWiG stellt Tabelle 4 auf Seite 9 der Dossierbewertung für die einzelnen Patientengruppen dar, auf die verwiesen wird.</p> <p>Mit Ausnahme von therapienaiven Patienten mit GT 2 lagen für die Dossierbewertung des IQWiG keine randomisierten Studien</p>	

<p>Dossier Modul 4A, S. 216</p>	<p>Folgt man der Begründung des pU, dass bei diesem Patientenkollektiv ein „dramatischer Effekt“ (Modul 4A vgl. z. B. S. 216) und ein erheblicher Zusatznutzen zu beobachten sei, dann hätte die Powerkalkulation zu einer relativ kleinen Fallzahl für eine RCT geführt.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 56</p>	<p>Nutzen:</p> <p>Betrachtet man für die therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 die SVR aus den indirekten Vergleichen, so zeigen sich Raten von 89,83 % unter SOF + PEG + RBV gegenüber 77,10 % unter TEL + PEG + RBV (relative Effektstärke 1,17) bzw. von 89,73 % unter SOF + PEG + RBV gegenüber 68,02 % unter BOC + PEG + RBV (relative Effektstärke 1,32). Hierin würde die AkdÄ keinen „dramatischen Effekt“ bzgl. des Zusatznutzens sehen, der eine Bestätigung durch eine RCT überflüssig macht.</p>	
<p>Dossier Modul 4A, S. 334, 336</p>	<p>Schaden:</p>	
<p>Dossier Modul 4A, S. 371,372</p>	<p>Hier finden sich beim indirekten Vergleich SOF + PEG + RBV für SUE-Raten von 1,58 % vs. 10,11 % (relative Effektstärke 0,16). und für Abbrüche wegen UE-Raten von 2,90 % vs. 9,35 % (relative Effektstärke 0,31).</p> <p>Zusammen betrachtet würde die AkdÄ hieraus den Anhalt für einen zumindest gering kleineren Schaden unter dem SOF-Regime ableiten.</p> <p>Fazit:</p> <p>Es gibt aus Sicht der AkdÄ keine Berechtigung, bei der Nutzenbewertung von SOF im Rahmen eines INF enthaltenden Therapieregimes bei GT 1 einer CHC auf einen RCT zu verzichten.</p> <p>Auch beim durchgeführten indirekten Vergleich ergeben sich kei-</p>	

<p>IQWiG Dossier- bewer- tung S.</p>	<p>ne Hinweise für einen „dramatischen Effekt“ bzgl. des Zusatznutzens, der dies rechtfertigen würde.</p> <p>Damit ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht geeignet, den Zusatznutzen von SOF beim GT 1 einer CHC zu belegen.</p> <p>Dagegen sieht die AkdÄ einen Anhalt für einen kleineren Schaden unter dem SOF-Regime.</p> <p>Die AkdÄ folgt damit der Bewertung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von SOF bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 (Fragestellung 1 und 1a) gegenüber der ZVT nicht belegt ist.</p> <p>Die AkdÄ sieht das Potential von SOF in der Behandlung von CHC-GT-1-Patienten insbesondere in interferonfreier Kombination von SOF mit weiterem/weiteren DAA. Gerade deswegen ist es unverzichtbar, methodisch adäquate Untersuchungen für SOF in Kombination mit PEG-IFN bei CHC-GT 1 zu fordern, um einen verlässliche Abschätzung des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Zusatznutzen von SOF + RBV versus PEG + RBV bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 2 der CHC</p> <p>Der pU hat laut IQWiG zur Beantwortung der Fragestellung 2 Daten aus der FISSION-Studie an Patienten mit GT 2 und 3 vorgelegt (23). Ergebnisse zur Teilpopulation mit GT 2 (SOF + RBV über 12 Wochen versus PEG + RBV über 24 Wochen) sind für die Nutzenbewertung herangezogen worden.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Hinweis für einen positiven Effekt von SOF + RBV hinsichtlich der schwerwiegenden Folgekomplikationen und einen Hinweis für einen Zusatznutzen für den Endpunkt</p>	
--	---	--

23 ff, 57	<p>HCC (berücksichtigt über SVR, Ausmaß: nicht quantifizierbar) und damit insgesamt einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF gegenüber der ZVT.</p> <p>Für die AkdÄ stellen sich die Daten wie folgt dar:</p> <p>In die gesamte FISSON-Studie wurden 527 Patienten (GT 2 und 3) randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV: 263 Patienten • PEG + RBV: 264 Patienten <p>Nach Randomisierung erhielten keine Prüfmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV: 7 Patienten • PEG + RBV: 21 Patienten <p>Nach Angaben in der IQWiG-Dossierbewertung (Primär-Quelle für diese Angaben unklar) wurden 150 Patienten mit GT 2 randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV: 73 Patienten • PEG + RBV: 77 Patienten. <p>Laut Angaben in der Dossier-Bewertung erhielten nach Randomisierung 13 Patienten (= 9 %) keine Prüfmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SOF + RBV: 3 Patienten • PEG + RBV: 10 Patienten. <p>Das IQWiG sieht eine Verletzung des ITT-Prinzips, zumal die Zahl der nicht behandelten, randomisierten Patienten in den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich war. Demzufolge schätzt es das Verzerrungspotenzial der Auswertung der GT 2-Subpopulation der FISSON-Studie als hoch ein.</p> <p>Es fehlt eine Ausführung des IQWiG, welche potentiellen Verzerrungen sich hierdurch ergeben. Ferner sind die Zahlen zu den nicht behandelten, aber bereits randomisierten Patienten aus de-</p>	
-----------	--	--

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">IQWiG Dossier- bewertung S. 8</p>	<p>nen der AkdÄ verfügbaren Unterlagen nicht nachvollziehbar.</p> <p>Schaden</p> <p>In der Dossier-Bewertung des IQWiG werden die Daten des pU zu UE insgesamt wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiten als nicht sicher vergleichbar angesehen. Dieser Einschätzung wird grundsätzlich zugestimmt, eine valide Quantifizierung des Nebenwirkungsprofils erscheint dadurch erschwert. Zudem wäre es vermutlich ohne weiteres möglich gewesen die Beobachtungsdauer im kürzeren Behandlungsarm auszudehnen.</p> <p>Allerdings zeigen die Daten der VALENCE-Studie keinen relevanten Unterschied der UE beim Vergleich einer 12- mit 24-wöchigen Therapie (24).</p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE:</p> <p>Das IQWiG bewertet die Daten zu den Therapieabbrüchen aufgrund von UE als so unsicher, dass sich daraus kein Vorteil von SOF ableiten ließe. Begründet wird dies durch die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und dadurch, dass es sich um einen subjektiven Endpunkt aus einer offenen Studie handelt.</p> <p>Da das ITT-Prinzip deshalb nicht adäquat umgesetzt wurde, weil 13 randomisierte Patienten gar nicht erst behandelt wurden, erscheint es aus Sicht der AkdÄ allerdings wenig plausibel, dass dadurch die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE verzerrt wurden. Der signifikante Unterschied (0 % vs. 12 %, $p = 0,004$) erscheint zudem ausreichend groß, um einen Hinweis für einen geringeren Schaden des SOF-Regimes anzunehmen.</p> <p>Zusatznutzen</p> <p>Morbidität: Der Anteil an therapienaiven Patienten mit GT 2, die einen SVR 24 zeigen, ist in der recht kleinen Teilpopulation der FISSION Studie (137 Patienten) unter SOF + RBV signifikant höher als unter PEG + RBV. Da das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt wird, stuft das IQWiG die Ergebnissicherheit von</p>	
--	--	--

<p>IQWiG Dossier- bewer- tung S. 57</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung S. 31, 57</p> <p>Dossier Modul 4A, S. 341</p>	<p>Hinweis auf Anhalt herab. Wegen der Stabilität der Ergebnisse in den Sensitivitätsanalysen (zwei Imputationsverfahren) wird trotzdem eine hohe Ergebnissicherheit angenommen und insgesamt ein Hinweis für einen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich dieser Argumentation an.</p> <p>Fazit: Die AkdÄ sieht für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und einen Hinweis für einen geringeren Schaden.</p> <p>Fragestellung 2: Zusatznutzen von SOF + RBV versus PEG + RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 2 der CHC</p> <p>Laut IQWiG Dossierbewertung legt der pU für therapieerfahrene Patienten mit GT 2 einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit PEG + RBV vor und schloss auf der Interventionsseite den 12-Wochen-Arm der RCT FUSION und den Arm B der VALENCE-Studie ein. Aus Sicht des IQWiG sind die bei diesem Vorgehen vom pU eingeschlossenen Patienten nur zum Teil für die zu beantwortende Fragestellung relevant und die Angaben zudem unvollständig. Aus Sicht des IQWiG lag daher kein geeigneter Studienpool zur Beantwortung der Frage des Zusatznutzens vor.</p> <p>Zur Vollständigkeit der Daten und deren Einschätzung durch die AkdÄ s. o. Für die SVR zeigen sich hier im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV und PEG + RBV-Raten von 86,11 % vs. 64,29 % (relative Effektstärke 1,34). Für einen „dramatischen Effekt“ erscheint der AkdÄ diese Verbesserung der SVR in einem indirekten Vergleich wegen dessen Fehleranfälligkeit nicht ausreichend. Für Abbrüche wegen UE zeigen sich hier Raten von 1,07 % vs 12,59 % (relative Effektstärke 0,08). Hieraus würde die</p>	
---	--	--

<p>IQWiG Dossier- bewer- tung S. 36, 58–</p>	<p>AkdÄ einen Anhalt für einen kleineren Schaden ableiten.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass insbesondere die Verkürzung der Therapie von 48 auf 12 Wochen aus Patientensicht einen erheblichen Vorteil darstellt, wie auch die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen durch die Behandlung mit INF.</p> <p>Fazit: Zusammenfassend erkennt die AkdÄ aus den vom pU vorgelegten Daten einen Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von SOF + RBV über 12 Wochen gegenüber PEG + RBV über 48 Wochen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 aufgrund der besseren Verträglichkeit an. Dies steht im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG.</p> <p>Fragestellung 3</p> <p>Zusatznutzen von SOF + PEG + RBV (12 Wochen) oder SOF + RBV (48 Wochen) versus PEG + RBV bei GT 3</p> <p>In der FISSION Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit GT 3 eingeschlossen und mit SOF + RBV über 12 Wochen versus IFN + RBV über 24 Wochen behandelt. Eine Behandlung über 12 Wochen (und nicht 24 Wochen) im Interventionsarm mit SOF + PEG ist bei GT 3 nicht zulassungskonform. Laut IQWiG Dossier-Bewertung legt der pU für Patienten mit GT 3 die FISSION-Studie nicht vor, in der SOF + PEG über 12 Wochen eingesetzt wurden, sondern reicht nicht adjustierte indirekte Vergleiche sowohl zu therapienaiven als auch zu therapieerfahrenen Patienten mit GT 3 ein. Aus Sicht des IQWiG sind diese nicht adjustierten indirekten Vergleiche inhaltlich unvollständig und für den Nutzenbeleg nicht geeignet.</p>	
--	--	--

59	<p>Für therapienaive Patienten mit CHC GT 3 zeigen sich hier im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV (24 Wochen) und PEG + RBV SVR-Raten von 93,33 % vs. 70,24 % (relative Effektstärke 1,33) und für SOF + RBV + PEG (12 Wochen) und PEG + RBV Raten von 100 % vs. 70,24 % (relative Effektstärke 1,42).</p> <p>Für SOF + RBV + PEG gründen die SVR-Raten auf lediglich 7 Patienten. Eine SVR von 100 % wäre der bestmögliche Behandlungserfolg bei diesen Patienten, doch ist die Anzahl von Patienten zu gering, um valide Schlussfolgerungen zu ermöglichen.</p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, dass bei GT 3 insbesondere Leberzirrhose die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges durch SOF relevant beeinflusst und daher das Fibrosestadium bei der Studienplanung zu berücksichtigen ist.</p> <p>Die AkdÄ schätzt diese Verbesserungen der SVR angesichts der Ergebnisunsicherheit als nicht ausreichend für einen Beleg eines Zusatznutzens bei <i>therapienaiven</i> Patienten mit CHC GT 3 ein und sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Für <i>therapieerfahrene</i> Patienten mit CHC GT 3 zeigen sich hier im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV (24 Wochen) und PEG + RBV SVR-Raten von 72,24 % vs. 41,86 % (relative Effektstärke 1,85) und für SOF + RBV + PEG (12 Wochen) und PEG + RBV Raten von 83,33 % vs. 41,86 % (relative Effektstärke 1,99).</p> <p>Für <i>therapieerfahrene</i> Patienten mit CHC GT 3 sieht die AkdÄ einen Anhalt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Auf der Schadensseite finden sich für therapienaive Patienten</p>	
----	---	--

<p>IQWiG Dossier- bewer- tung S. 111 ff</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung S. 106 ff</p>	<p>mit CHC GT 3 im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV (24 Wochen) und PEG + RBV für SUE-Raten von 4,00 % vs. 6,02 % (relative Effektstärke 0,66) und für Abbrüche wegen UE von 0,40 % vs. 5,18 % (relative Effektstärke 0,08). Entsprechend finden sich für SOF + RBV + PEG (12 Wochen) und PEG + RBV SUE-Raten von 1,18 % vs. 6,02 % (relative Effektstärke 0,2). Für <i>therapieerfahrene</i> Patienten mit CHC GT 3 finden sich im indirekten Vergleich zwischen SOF + RBV (24 Wochen) und PEG + RBV für Abbrüche wegen UE von 0,40 % vs. 12,59 % (relative Effektstärke 0,03).</p> <p>Hier sieht die AkdÄ die Daten ausreichend für einen kleineren Schaden.</p> <p>Fazit: Zusammenfassend sieht die AkdÄ damit für Patienten mit CHC durch GT 3 – aufgrund der dargestellten Ergebnisse zum Zusatznutzen und Schaden – Anhalte für einen geringen, aber letztlich nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der SOF-Regime bei <i>therapieerfahrenen</i>, jedoch nicht für einen Zusatznutzen bei <i>therapienaiven</i> Patienten.</p> <p>A) Zusatznutzen für Patienten die nicht (mehr) mit Interferon behandelt werden können (Anhang A)</p> <p>Der pU hat mit separatem Auftrag des G-BA Daten zu Patienten eingereicht, die für eine INF-Therapie (nicht) mehr geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass die POSITRON-Studie sowie die vorliegenden Daten aus weiteren acht Studien zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet sind, da</p> <p>A) bei einem relevanten Teil der Patienten grundsätzlich eine INF-Therapie (noch) möglich gewesen wäre,</p>	
---	---	--

<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 10, 101</p>	<p>B) Patienten mit GT 3 nicht zulassungskonform (weil kürzer als in der Zulassung vorgesehen) behandelt wurden und</p> <p>C) kein Vergleich mit „best supportive care“, wie eigentlich vorgesehen, erfolgte.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG nicht zu und hält die Daten durchaus für geeignet und zur Beantwortung der Fragestellung für zu berücksichtigen, denn:</p> <p>A) Die INF-Therapie ist für viele Patienten mit erheblichen physischen und psychischen Nebenwirkungen verbunden. Die Eignung eines Patienten für eine Therapie unter Einschluss von INF kann nur der behandelnde Arzt treffen. Eine post-hoc Beurteilung ist nicht möglich.</p> <p>B) Patienten mit GT 3 wurden zwar nicht zulassungskonform (lediglich über 12 statt wie zulassungskonform 24 Wochen) therapiert, doch führt die Verlängerung der Therapie (vgl. auch VALENCE-Studie, (24)) zu höheren SVR-Raten ohne Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen signifikant zu verändern.</p> <p>C) „best supportive care“ kann keine SVR bewirken und ist daher diesbezüglich zu vernachlässigen.</p> <p>Patienten, die nicht (mehr) mit INF behandelt werden können haben bisher nur eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 % pro Jahr, eine spontane Viruselimination zu erreichen (25).</p> <p>In der POSITRON-Studie wurde bei HCV-Patienten mit Genotyp 2 oder 3 Infektion und INF-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für IFN verglichen die SVR12-Rate einer antiviralen Therapie mit SOF + RBV mit Placebo. Die SVR12-Rate betrug 77,8 % gegenüber 0 % in der Kontrollgruppe.</p>	
--	---	--

Behandlungsergebnisse in der **POSITRON-Studie**:

Nicht vorbehandelte Patienten, IFN Kontraindikation/ Unverträglichkeit	SOF+RBV 12 Wochen, (n = 207, 53 % GT 2; 47 % GT 3)	Placebo 12 Wochen, (n = 71, 48 % GT 2; 52 % bei GT 3)
Gesamt-SVR12	77,8 % 95 % CI 71,5–83,2	0 % 95 % CI 0,0–5,1
Genotyp 2	93 %	0 %
Genotyp 3	61 %	0 %
Genotyp 3 ohne Zirrhose	68 %	0 %
Genotyp 3 mit Zirrhose	21 %	0 %

Auch wenn in der Studienpopulation von POSITRON viele Patienten eingeschlossen sein sollten, die nach post-hoc beurteilbaren Kriterien keine Kontraindikation gegen INF besaßen, wird trotzdem angenommen, dass die beobachteten Effekte ausreichend valide sind, um von einem Anhalt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für SOF in Kombination mit RBV auszugehen.

Unterstützt werden diese Daten nach Meinung der AkdÄ auch durch Daten aus der **FUSION**-Studie, die erfolglos vorbehandelte Patienten mit GT 2 und 3 einschloss (26;27).

Laut Einschätzung der AkdÄ ist eine Re-therapie von Patienten mit Nichtansprechen auf eine Interferonhaltige Therapie nur in Einzelfällen bei Relapse, aber nicht bei nur partiellem Response oder Null-Response sinnvoll und kann somit wegen der zu erwartenden erheblichen Nebenwirkungen dem Patienten in der Regel nicht empfohlen werden.

Nutzenbewertung:

Die Therapie mit SOF+RBV führt bei einem relevanten Teil der Patienten, für die es bisher keine erfolgversprechende Therapieoption gab nach derzeitigem Kenntnisstand zur

Ausheilung der chronischen Virusinfektion (SVR) und damit zur langfristigen Freiheit von Folgen und Symptomen einer weiterbestehenden CHC und Risikoreduktion für Tod durch Leberversagen bzw. für die Notwendigkeit der Lebertransplantation. Dieser nachhaltige und bisher nicht erreichte Nutzen ist ein wichtiger und erheblicher Fortschritt in der Behandlung der CHC.

Das SVR als nicht formal validierter Surrogatparameter erlaubt nach der Methodik des IQWiG keine Quantifizierung des Nutzens und da die für den Beweis des Nutzens geforderten zwei RCTs nicht vorliegen, ergibt sich nach der Bewertungsmethodik des IQWiG ein **Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für SOF in der Behandlung von Patienten mit CHC mit GT 2 und GT 3 die nicht (mehr) mit INF behandelt werden können.**

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut (RKI): Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, 45. Woche 2009 (Datenstand: 25.11.2009). Epidemiol Bull 2009; Nr. 48: 500-502.
2. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD et al.: Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. Hepatology 2005; 41: 790-800.
3. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC et al.: The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. Hepatology 1999; 30: 1299-1301.
4. Hauser W, Schnur M, Steder-Neukamm U et al.: Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 599-606.
5. Singal AG, Volk ML, Jensen D et al.: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 280-8, 288.
6. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY et al.: Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2010; 52: 833-844.

7. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR et al.: A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 509-516.
8. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S et al.: Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology* 2011; 54: 1547-1558.
9. Maruoka D, Imazeki F, Arai M et al.: Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; Epub ahead of print.
10. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ et al.: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.
11. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I et al.: The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 204-212.
12. Dieperink E, Pocha C, Thuras P et al.: All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 872-880.
13. Maasoumy B, Port K, Markova AA et al.: Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One* 2013; 8: e55285.
14. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-1898.
15. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al.: Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-1493.
16. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Olysio 150 mg Hartkapseln". Stand: Juni 2014.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir. Bundesministerium für Justiz; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz AT 10.05.2012 B3, Berlin, 10. Mai 2012.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung [1420 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir. Bundesministerium für Justiz; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz. Nr. 52 (S. 1269), Berlin, 30. März 2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

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