

Chronische Hepatitis C
Ein Statusbericht zur antiviralen-
Therapie

Daniela Boeschen, Gerd Glaeske, Judith Günther

Wissenschaftliche Beratung:

Prof. Dr. Robert Thimme

Ärztlicher Direktor – Klinik für Innere Medizin II – Uniklinik Freiburg

Anschrift der Verfasser: Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS), Mary-Somerville-Straße 3, 28359 Bremen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde an manchen Stellen auf die Nennung beider geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Im Allgemeinen ist aber das jeweils andere Geschlecht ebenfalls gemeint.

Wissenschaftlicher Redaktionsschluss: Februar 2015

Fertigstellung des Berichts: April 2015

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | Einführung | 1 |
| 2 | Therapie der Hepatitis C..... | 5 |
| 2.1 | Übersicht: Genotypen und ihre Arzneimitteltherapie | 5 |
| 2.2 | Aktuell zur Verfügung stehende Medikamente..... | 11 |
| 2.2.1 | Konventionelle Substanzen | 11 |
| 2.2.1.1 | Interferon α (Roferon [®] -A, IntronA [®] , INF) und PEG-Interferon α (Pegasys [®] , PegIntron [®] , PEG-INF)..... | 11 |
| 2.2.1.2 | Ribavirin (u.a. Copegus [®] , Rebetol [®] , Ribavirin ratiopharm [®] , RBV) | 21 |
| 2.2.2 | Protease-Inhibitoren | 30 |
| 2.2.2.1 | Boceprevir (Victrelis [®] , BOC)..... | 30 |
| 2.2.2.2 | Telaprevir (Incivo [®] , TVR)..... | 38 |
| 2.2.2.3 | Simeprevir (Olysio [®] , SMV) | 46 |
| 2.2.3 | NS5A-Inhibitoren..... | 58 |
| 2.2.3.1 | Daclatasvir (Daklinza [®] , DCV)..... | 58 |
| 2.2.3.2 | Ledipasvir (Harvoni [®] , LDV)..... | 67 |
| 2.2.4 | Nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren..... | 73 |
| 2.2.4.1 | Sofosbuvir (Sovaldi [®] , SOF) | 73 |
| 2.3 | Aktuell zugelassene Medikamente | 83 |
| 2.3.1 | Fixkombination aus NSA5-Inhibitor und Protease- Inhibitor (Viekirax [®])..... | 83 |
| 2.3.1.1 | Ombitasvir (OMV) + Paritaprevir (PRV) + Ritonavir (RTV)..... | 83 |
| 2.3.2 | Nicht-nukleosidische Polymerase-Inhibitoren | 85 |
| 2.3.2.1 | Dasabuvir (Exviera [®] , DSV)..... | 85 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 2.4 | Zusammenfassende Darstellung der verschiedenen Therapieregime für die Behandlung der chronischen Hepatitis C..... | 91 |
| 2.5 | Diskussion: Behandlung vs. Abwarten..... | 102 |
| 2.6 | Diskussion: Duale vs. Tripel-Therapie..... | 104 |
| 3 | Und was meinen die Ärztinnen und Ärzte? | 114 |
| 3.1 | Auswertung einer Fragebogenaktion*)..... | 114 |
| 3.2 | Zusammenfassung..... | 126 |
| 4 | Quellen | 129 |

1 Einführung

Nach den Angaben des Robert Koch-Institutes beträgt die Prävalenz für Hepatitis C in Deutschland (wie übrigens auch in den Niederlanden und Schweden) 0,3 bis 0,4 %, danach sind etwa 240.000 bis 320.000 Menschen in Deutschland von dieser Infektionskrankheit betroffen (RKI, 2013; RKI, 2014). Sie wird durch das Hepatitis C-Virus (HCV) übertragen, das erstmals 1988 identifiziert wurde. Bei gut dreiviertel der Erkrankten lässt sich der Infektionsweg nicht mehr zweifelsfrei zurückverfolgen (RKI, 2014). Bekannt ist allerdings, dass eine erhöhte Gefahr für eine Infektion bei Personen besteht, die Drogen intravenös oder auch nasal konsumieren und das Spritzbesteck oder die Aspirationsröhrchen gemeinsam nutzen. In dieser Gruppe kann bei etwa 40-60 % RNA des HCV als Marker einer aktiven Infektion mit dem Risiko einer Virusübertragung nachgewiesen werden (Zahlen aus 2011) (RKI, 2014). Als Gefahrenquelle gelten auch Tätowierungen und Piercings, die mit unsauberen und nicht sterilisierten Geräten vorgenommen werden (RKI, 2013).

Wie bereits im Zusammenhang mit HIV-Infektionen festgestellt, können Blutkonserven oder aus humanem Blut hergestellte Gerinnungspräparate ebenfalls das HCV übertragen. Diese Gefahr gilt allerdings seit etwa 1990 als gebannt, da seitdem nur noch intensiv geprüfte und gentechnologisch hergestellte Blutprodukte verwendet werden. Das Risiko einer sexuellen Übertragung von Hepatitis C steigt vor allem bei Sexualpraktiken mit Verletzungsgefahr und der damit verbundenen Übertragung von Blut. Denkbar ist auch eine Infektion durch eine Lebertransplantation.

Pro Jahr infizieren sich weltweit etwa 3 bis 4 Millionen Menschen mit dem HCV neu, in Deutschland sind es jährlich etwa 5.000 Neuerkrankungen (RKI, 2013). Etwa ein Viertel aller Leberzirrhosen und Leberzellkarzinome sind auf die chronische Infektion mit dem HCV zurückzuführen und weltweit versterben pro Jahr mehr als 350.000 bis 500.000 Hepatitis C-Patienten an diesen Folgeerkrankungen.

Eher niedrig fällt gegenüber der geschätzten Prävalenz die Anzahl der beim Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeten Hepatitis C-Fälle aus: In den Jahren

2001 bis 2013 schwankten die Zahlen zwischen 5.006 und 9.039. Im Jahre 2013 wurden 5.156 Fälle gemeldet.

Da der genaue Infektionszeitpunkt einer erworbenen Hepatitis C meist unbemerkt bleibt, werden seit dem Jahr 2003 alle Fälle einer erstmals diagnostizierten Hepatitis C von den Laborleitern beim Nachweis einer Virus-Hepatitis gemeldet – unabhängig vom klinischen Bild. Seit 2004 wurde auf Basis dieser Erhebungen ein kontinuierlicher Rückgang bei den Erstdiagnosen für Hepatitis C gesehen, der zwischen 2011 und 2012 zum Stillstand kam. 2013 war erstmals seit 2004 wieder ein leichter Anstieg bei den Erstdiagnosen zu verzeichnen (RKI, 2014).

Laut Aussage des RKI fehlen derzeit unabhängige belastbare Daten zu Morbidität, Mortalität und Krankheitslast von Hepatitis C-Infektionen und ihren Folgeerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung sowie in besonders betroffenen Gruppen. Das RKI plant daher eine Bestandsaufnahme der aktuellen Datenlage in Deutschland. Dabei soll zwischen der Allgemeinbevölkerung und besonders betroffenen Gruppen differenziert werden. Etwaige Forschungsbedarfe sollen identifiziert und eine Empfehlung für die nächsten Schritte gegeben werden.

Hepatitis C entwickelt sich in den meisten Fällen zu einer chronischen Erkrankung. In ihrem chronischen Verlauf kommt es innerhalb von 20 bis 30 Jahren bei 2-35 % der Betroffenen zu einer Leberzirrhose; Lebertransplantationen sind oftmals für solche Patienten lebensrettend. Etwa 2-4 % der Patienten mit Leberzirrhose entwickeln pro Jahr ein Leberzellkarzinom (RKI, 2014). Eine akute HCV-Infektion ist in den meisten Fällen (rund 75 %) zunächst wenig spürbar, entsprechend wird die Akutphase oftmals nicht diagnostiziert (Thimme et al., 2014). Üblich sind unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Spannungsgedühle im rechten Oberbauch sowie Fieber. Der Urin kann sich dunkel, der Stuhl lehmartig und die Haut gelb färben, gerade letztgenanntes bietet Anzeichen einer Gelbsucht. Manche Symptome werden auch als grippaler Infekt missinterpretiert. Nur 25 % reagieren mit einem Ikterus oder einer Transaminasenerhöhung auf > 400 IU/L. Symptomatisch verlaufende akute Hepatitiden zeigen eine Immunreaktion der Betroffenen an, was die Rate

an Spontanheilung erhöht: Etwa die Hälfte der akut verlaufenden HCV-Infektionen heilt spontan aus, während es bei den asymptomatischen Verläufen lediglich ca. 30 % sind. Zwischen 50 und 85 % aller Akutinfektionen gehen in eine chronische Hepatitis C über, die durch eine ständige Vermehrung von HCV gekennzeichnet ist. Dadurch steigt das Risiko für die geschilderten Langzeitfolgen Leberzirrhose oder Leberkarzinom an. Als Grund für die HCV-Chronifizierung gilt eine nicht ausreichende T-Zell-Antwort des sonst gängigen Abwehrmechanismus im Körper.

Die chronische Hepatitis C wird häufig von Komorbiditäten begleitet: Beschrieben sind z.B. Insulinresistenz und Diabetes mellitus, Vaskulitis, eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit sowie depressive Symptome.

In den Jahren 2008 bis 2011 wurde ein groß angelegter Bundesgesundheitsurvey durchgeführt (Gößwald et al., 2012). Danach ergab sich in der Bevölkerung im Alter von 18-79 Jahren eine Prävalenz einer vergangenen oder chronischen HCV-Infektion von 0,3 %. Dieser Anteil war bei Frauen und Männern gleich. In der vorangegangenen Untersuchung im Jahre 1998 hatte die Prävalenz noch 0,4 % betragen. Erkannt wurden in dieser Untersuchung auch regionale Unterschiede: Der Durchschnitt der Inzidenzen von 6,3 Diagnosen pro 100.000 Einwohner war erhöht in Berlin (14,8), Bayern (8,3), Baden-Württemberg (8,3), Sachsen (7,9), Hamburg (7,3) und Hessen (7,0). Unterdurchschnittliche Inzidenzwerte fanden sich in Brandenburg (2,7), Niedersachsen (3,5), Thüringen (3,7), Bremen (3,9), Nordrhein-Westfalen (4,1), Mecklenburg-Vorpommern (4,3), in Schleswig-Holstein (5,0), Sachsen-Anhalt (5,3), Saarland (5,8) und Rheinland-Pfalz (6,0) (RKI, 2014).

In Großstädten wurde eine auffällig hohe Inzidenz gefunden. Dies liegt wahrscheinlich an einem höheren Anteil von Personengruppen mit einem überdurchschnittlichen Risiko für eine Hepatitis C-Infektion, vor allem i.v. Drogenkonsumenten und Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Eine Häufung der Fallzahlen wird auch in Regionen mit Justizvollzugsanstalten gefunden, wahrscheinlich auch deshalb, weil dort konsequent Testungen auf das HCV durchgeführt werden (diagnostisch-bedingte erhöhte Inzidenz). Bei den erstdiagnostizierten Fällen waren vor allem Jungen und

Männer betroffen (Inzidenz 7,1), bei Mädchen und Frauen wurde eine niedrigere Inzidenz festgestellt (4,4). Eine genaue Analyse der Übertragungswege scheidet leider daran, dass z.B. im Jahre 2012 von 4.982 gemeldeten Fällen nur in 1.375 Fällen der Übertragungsweg nachvollzogen werden konnte. Von diesen entfielen 87 % auf den intravenösen Drogenkonsum, 6 % auf MSM, 3 % auf eine Dialyse, 3 % auf den Erhalt von Blutprodukten und 1 % auf eine perinatale Übertragung.

Die Prävention von Hepatitis C sollte auf einer verstärkten Information beruhen. So kannten bis zu 90 % der HCV-Infizierten nicht ihren Infektionsstatus. Sie sind daher möglicherweise auch eine Gefahr für andere Menschen, die sie anstecken könnten. Bei den Neuinfizierten gaben rund 20 % der Betroffenen an, noch nie von Virus-Hepatitis gehört zu haben und 27 % wussten nicht, dass ein hohes Risiko besteht, die Infektion an andere Personen weiterzugeben (Hatzakis et al., 2011). Daher, so die Forderung, sollten Screening-Programme insbesondere für Risikogruppen eingeführt werden, um sie über ihren Infektionsstatus aufzuklären und ihnen eine Therapie anzubieten. Auf diese Weise könnte auf Dauer die Ausbreitung des HCV gestoppt werden. Länder wie Frankreich und Schottland bieten in der Zwischenzeit eine solche Hepatitis C-Strategie an, um die Infektionsgefahr in der Bevölkerung zu verringern (ECDC, 2010). Ob allerdings ein bevölkerungsweites Screening auf Hepatitis C-Infektion zu befürworten ist wird aktuell kontrovers diskutiert (Koretz et al. 2015). Schließlich sind die Folgen der Hepatitis C nicht zu unterschätzen: Diese Infektion zählt zu den bedeutendsten Ursachen für Leberzirrhose und Leberkarzinom. Und der Tod durch Leberkarzinome rangiert weltweit auf Platz drei aller krebserkrankten Todesursachen. Schon aus diesem Grund ergibt sich neben der individuellen Krankheitslast auch für die Gesundheitssysteme und die unterschiedlichen Krankenkassen und -versicherungen eine versorgungs- und gesundheitspolitische sowie eine ökonomische Bedeutung dieser Infektionserkrankung.

2 Therapie der Hepatitis C

2.1 Übersicht: Genotypen und ihre Arzneimitteltherapie

Als Verursacher einer Hepatitis C-Erkrankung können sechs Genotypen (GT) des Hepatitis C-Virus (HCV) unterschieden werden, von denen die Genotypen 1 bis 3 in Deutschland am häufigsten vorkommen (Cornberg et al., 2014). Der GT1 mit seinen beiden Subtypen 1a und 1b hat dabei die weltweit höchste Prävalenz, wobei der Subtyp 1a in erster Linie in den USA und der Subtyp 1b in Europa zu finden ist (Wedemeyer et al., 2012). Der weltweit verbreitete GT2 wird in mediterranen Ländern häufiger nachgewiesen als in anderen Ländern Europas, bei i.v.-Drogenkonsumenten hat GT3 in Europa eine sehr hohe Prävalenz, GT4 tritt vor allem in Nordafrika und im mittleren Osten auf, während GT5 und GT6 insbesondere in Südafrika und Ostasien zu finden sind (Wedemeyer et al., 2012).

Nach der Diagnose einer chronischen Hepatitis C sollte aufgrund des fortschreitenden Charakters dieser Erkrankung mit schwerer Leberschädigung bis hin zur Leberzirrhose bei – je nach Risikoprofil der Betroffenen – 2-35 % eine antivirale Therapie in Betracht gezogen werden. Entscheidende Faktoren für die differentialtherapeutischen Vorgehensweisen sind dabei das Stadium der Lebererkrankung, der Grad der Transaminasenerhöhung, der diagnostizierte HCV-Geno- bzw. Subtyp, die Frage, ob es sich um einen therapie-naiven oder therapie-erfahrenen Patienten handelt (*Relapser*, partieller *Responder*, *Null-Responder*)¹ sowie das Vorhandensein von HCV-

¹ **Patientenkollektive**, aufgeteilt in

Therapie-naive Patienten: Patienten, die noch nie eine Behandlung erhalten haben.

Therapie-erfahrene Patienten: Patienten, die bereits mit direkt antiviral wirkenden Mitteln oder mit (PEG-) Interferon α behandelt wurden und entweder keine oder eine nicht ausreichende Therapieantwort zeigten bzw. nach Abschluss der Behandlung einen Rückfall aufwiesen, diese werden unterschieden in

1. *Relapser:* Patienten, die am Ende der Behandlung keine virale Belastung mehr aufweisen, können diese nach Abschluss der Behandlung nicht aufrechterhalten.
2. *Partielle (Non-)Responder:* Patienten, deren Viruslast unter der Behandlung bis Woche 12 zwar deutlich absinkt, aber bis zum Therapieende nicht unter die Nachweisgrenze geht.
3. *Null-Responder:* Patienten, deren Viruslast trotz Behandlung nicht absinkt. (Anmerk.: Partielle (Non-)Responder und Null-Responder werden in manchen Studien auch als *Non-Responder* zusammengefasst)

Patienten mit *Relapse* (im Vergleich zum *Non-Response*), mit niedriger Virusbelastung und ohne Zirrhose haben besser Heilungsaussichten.

Resistenzvarianten (awmf, 2009). Die individuellen Bedürfnisse des Patienten **sollten**, vorliegende Komorbiditäten **müssen** dabei berücksichtigt werden.

Primäres Ziel einer Hepatitis C-Therapie ist ein *anhaltendes virologisches Ansprechen* (*Sustained Virological Response, SVR*). Darunter versteht man das Fehlen eines HCV-RNA-Nachweises im Serum 24 Wochen nach Therapie-Ende. Mit einem derartigen SVR ist eine Heilung der Lebererkrankung assoziiert. Bei mehr als 95 % der Patienten kann nach einer adäquaten Therapie von einer dauerhaften Viruseradikation ausgegangen werden. In der Folge sinkt die entzündliche Aktivität im Lebergewebe, eine Leberfibrose bildet sich zurück, eine Leberzirrhose schreitet zumindest nicht weiter fort. Patienten, bei denen das Virus eliminiert wurde, entwickeln offensichtlich seltener klinische Endpunkte als Patienten, die nicht dauerhaft auf die Therapie ansprechen (Veldt et al., 2007; Shiffman et al., 2009; Morgan et al., 2013). Dennoch kann nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, dass sich bei Patienten, die schon bei Therapiebeginn eine Leberzirrhose aufweisen, doch im Verlauf trotz Ausheilung der HCV-Infektion hepatozelluläre Karzinome entwickeln (Wedemeyer et al., 2012).

Seit der Entdeckung des HCV galt Interferon α lange Zeit als Stütze der antiviralen Therapie (Thimme et al., 2014). Ausheilungsraten von 15-20 % (Subgruppen: GT1 30-40 % und GT2/3 60-70 %) konnten mit diesem Wirkstoff erreicht werden. Erst durch die duale Therapie in Kombination mit Ribavirin, einem Wirkstoff, der Ende der 90er Jahre auch in Deutschland seine Zulassung erhielt, wurden schließlich höhere Ausheilungsraten erzielt, so dass 40-50 % der Patienten mit Genotyp 1- sowie 70-80 % der Patienten mit Genotyp 2- oder 3-Infektion geheilt werden konnten (Thimme et al., 2014). Noch 2011 galt diese duale Therapie als Standard für alle HCV-Genotypen (Sarrazin et al., 2010; EASL, 2011). Die Heilungsraten waren aber insbesondere für Patienten mit HCV-GT1-Infektionen weiterhin nicht zufriedenstellend. Zudem wurde die Therapie häufig durch Kontraindikationen gegen eine Interferon α -basierte Therapie, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufgrund bestehender Komorbiditäten sowie

eine lange Behandlungsdauer, verbunden mit hohen Nebenwirkungsraten, erschwert (Maasoumy et al., 2013a; Maasoumy et al., 2013b).

Seit etwa 2011 wird ein neuer direkt antiviraler therapeutischer Ansatz in der Behandlung der chronischen Hepatitis C verfolgt: Mit der Zulassung der beiden Protease-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir für die sogenannte Tripel-Therapie in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin verbesserten sich die Therapiechancen für HCV-Infizierte. Die SVR-Raten von therapienaiven Patienten mit HCV-GT1-Infektion stiegen mit der Tripel-Therapie um 25-30 % auf ca. 70 %, gleichzeitig konnte die Therapie-dauer bei etwa der Hälfte der Patienten auf 24 bis maximal 28 Wochen verkürzt werden (Neumann-Haefelin et al., 2012). Bei therapieerfahrenen Patienten ist das Ansprechen auf diese Tripel-Therapie allerdings stark von der Therapieantwort auf vorangehende Medikamente abhängig. So liegen die SVR-Raten für *Relapser* bei ca. 80 %, für sogenannte partielle *Responder* bei ca. 50 % und für sogenannte Null-*Responder* bei ca. 30 % (Bacon et al., 2011). Aufgrund ausgeprägter Medikamenteninteraktionen bei speziellen Patientengruppen wie beispielsweise HIV-Koinfizierte sowie Lebertransplantat-Empfänger ist die Tripel-Therapie mit einem der beiden Protease-Inhibitoren jedoch sehr aufwendig und außerdem mit zahlreichen, z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet, insbesondere bei Patienten mit bestehender Zirrhose (Hézode et al., 2013). Da die beiden Protease-Inhibitoren eine im Vergleich zu anderen Substanzen geringere Resistenzbarriere aufweisen, sind strenge Stopp-Regeln im Therapieverlauf einzuhalten. Im Rahmen der Zulassungsstudien sind daher auch in Abhängigkeit von der jeweiligen Substanz und dem Ansprechen der Patienten individuelle Therapiealgorithmen etabliert worden, die im klinischen Alltag unbedingt beachtet werden müssen (Geier, 2014).

Für Patienten mit Kontraindikationen gegen PEG-Interferon α existierten bis 2014 keine zufriedenstellenden Therapieoptionen (Cornberg et al., 2014). Hier hat sich aber mit der Zulassung von neuen, direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) in den Jahren 2014 und 2015 eine deutliche Verbesserung eingestellt. Die Kombination verschiedener antiviral wirken-

der Substanzen miteinander scheint eine hocheffektive und gut verträgliche PEG-Interferon-freie Behandlung zu ermöglichen.

Derzeit unterscheidet man folgende Wirkstoffgruppen von direkt antiviral wirkenden Substanzen, die die Replikation des HCV an verschiedenen Orten hemmen: NS3/4-Proteasehemmer, NS5A-Inhibitoren und Polymerase-Inhibitoren.

In ihrem Addendum gibt die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und des Kompetenznetzes Hepatitis derzeit einen zeitnahen Überblick der verschiedenen Therapieoptionen unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation. Die publizierten Empfehlungen beruhen auf dem fachlichen Konsens der an den Stellungnahmen beteiligten Experten. Tabelle 1 gibt eine Übersicht der empfohlenen Therapie-Regime bei den verschiedenen HCV-Genotypen nach DGVS zum Stand Februar 2015.

Bei nachgewiesener oder vermutlicher Äquivalenz der SVR-Raten sollte nach Auffassung der Experten patientenindividuell neben der Verträglichkeit und möglicher Medikamenteninteraktionen zusätzlich auch die Wirtschaftlichkeit auf der Grundlage der Medikamentenkosten beachtet werden.

| Therapie | GT1 | GT2 | GT3 | GT4 | GT5 | GT6 |
|-----------------------------|----------------|----------------|------------------|----------------|-----|-----|
| SOF + LDV ± RBV | x ¹ | | x ⁷ | x | x | x |
| OMV + PRV + RTV + DSV ± RBV | x | | | | | |
| OMV + PRV + RTV + RBV | | | | x | | |
| SOF + SMV ± RBV | x ² | | | x ⁵ | | |
| SOF + DCV ± RBV | x ³ | x ⁴ | x ^{5,6} | x ⁵ | | |
| SOF + RBV | | x | x ^{5,6} | | | |

¹Nur bei negativen Prädiktoren wie z.B. dekompensierter Leberzirrhose oder Versagen einer DAA-Vortherapie. ²Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten von Phase-III-Studien vorliegen. ³Nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten zu Patienten mit Leberzirrhose bzw. aus Phase-III-Studien vorliegen. ⁴Bei Versagen einer Therapie mit SOF und RBV. ⁵Therapie ist (patientenindividuell) nur mit Einschränkungen zu empfehlen. ⁶Alternativ kann bei entsprechender Verträglichkeit auch eine Tripel-Therapie mit SOF, PEG-INF α und RBV durchgeführt werden.

Tabelle 1: Übersicht der empfohlenen Therapie-Regime bei den verschiedenen HCV-Genotypen (DGVS, 2015) (ohne Berücksichtigung des Zirrhosestatus bzw. möglicher Vortherapien oder Viruslast)

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat bereits einige Substanzen (darunter Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir und Daclatasvir) einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a unterzogen. Ein Zusatznutzen konnte für diese Substanzen nur in ausgewählten Gruppen gefunden werden. Auffällig war, dass sich die als zweckmäßig akzeptierte Vergleichsgruppe² und somit geforderte Kontrollbehandlung in den derzeitigen Empfehlungen der Leitlinien-Ersteller nicht mehr findet.

Im Folgenden wird die Beleglage der aktuell zur Verfügung stehenden, aber auch der demnächst zu erwartenden Medikamente im Einzelnen dargestellt. Berücksichtigt wurden alle relevanten Wirkstoffe, die bereits eine Zulassung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C erhalten haben bzw. solche, für die der Antrag bei der europäischen Zulassungsbehörde

² Für alle HCV-Infektionen PEG-Interferon α + Ribavirin, mit Ausnahme der Tripel-Therapie bei therapienäiven Patienten ohne Zirrhose und therapieerfahrenen Patienten mit HCV Genotyp 1.

(EMA) eingereicht wurde und deren Zulassung in naher Zukunft erwartet werden kann.

Sowohl die deutsche Zulassungsbehörde BfArM wie auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA informierten im März 2015 über schwerwiegende Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Sofosbuvir-haltigen Mitteln. Bei Einnahme von Sovaldi® bzw. von Harvoni® kam es in Einzelfällen zu schwerwiegenden Bradykardien, die bei einigen Betroffenen zum Einsatz von Herzschrittmachern führte und in einem Fall sogar tödlich endete (BfArM 2015, FDA 2015). Alle Patienten erhielten neben anderen Hepatitis-Mitteln (Simeprevir, Daclatasvir) mit Amiodaron und Betablocker noch weitere Arzneimittel, die selbst Einfluss auf den Herzrhythmus haben können. Wie es zu dieser Wechselwirkung kommt, ist derzeit noch nicht bekannt. Bis weitere Untersuchungsergebnisse vorliegen, wird eine engmaschige EKG-Kontrolle bei entsprechend behandelten Patienten empfohlen. Ferner sollten Patienten, die gleichzeitig mit den genannten antiviralen Arzneimitteln und Arzneimitteln behandelt werden, die selbst eine Bradykardie verursachen können (z.B. Amiodaron), über Beschwerden informiert werden, die auf das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen hinweisen können. Dazu zählen beispielsweise Schwindel, starke Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Brustschmerz (Angina pectoris), Verwirrtheit oder Gedächtnisstörungen (BfArM, 2015).

2.2 Aktuell zur Verfügung stehende Medikamente

2.2.1 Konventionelle Substanzen

2.2.1.1 Interferon α (Roferon[®]-A, IntronA[®], INF) und PEG-Interferon α (Pegasys[®], PegIntron[®], PEG-INF)

Interferon α (Roferon[®]-A, Roche; IntronA[®]; MSD) und pegyliertes (PEG-) Interferon α (Pegasys[®], Roche; PegIntron[®], MSD) sind zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen zugelassen. Die Wirksamkeit der Arzneistoffe bei der Behandlung von Hepatitis C wird durch die kombinierte Gabe mit Ribavirin erhöht. Eine Monotherapie sollte nur bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin angewendet werden. Die antivirale Wirkung der (PEG-) Interferone α kommt dadurch zustande, dass Interferon in den Zellen eine Resistenz gegen virale Infektionen induziert und den Effortorteil des Immunsystems so moduliert, dass er Viren neutralisiert und virusinfizierte Zellen eliminiert (MSD, 2013, Roche, 2014).

Interferon α -2a und α -2b unterscheiden sich auf struktureller Ebene nur durch eine Aminosäure. Diese beeinträchtigt weder erwünschte noch unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Ein vergleichbarer Einsatz ist somit möglich. Abweichungen in den Zulassungen sind mit Unterschieden in den vom Hersteller eingereichten Unterlagen aus den klinischen Studien zu erklären.

Die Bindung des Interferon-Moleküls mit Polyethylenglykol (PEG) hat deutliche Auswirkungen auf die Elimination des Interferons. Durch die strukturelle Veränderung ist die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 70 Stunden verlängert, was eine einmalige Injektion pro Woche ermöglicht. Bei Unverträglichkeitsreaktionen kann sich die lange Wirkdauer jedoch auch nachteilig auswirken.

Hinsichtlich der optimalen Dosierungen wird auf die entsprechenden Fachinformationen verwiesen, da diese abhängig sind vom Therapie-Regime, dem diagnostizierten Genotyp sowie möglicher Vortherapien in der Vergangenheit.

| Wirkstoff | Patienten- gruppen | Behandlung/Behandlungsdauer | |
|-------------------------|--|---|---|
| | | Monotherapie | Duale Therapie |
| Interferon α -2a | Patienten mit cHC vom Genotyp 1-6 | Interferon α -2a, min. 48 Wochen (Monotherapie nur bei KI oder Intoleranz gegenüber Ribavirin) | Interferon α -2a + Ribavirin, 24 Wochen (<i>Relapser</i>), min. 24 Wochen (therapienaive Patienten) ² |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1-6 (Erwachsene) | Interferon α -2b, zwischen 12 und 18 Monaten (Monotherapie nur bei KI oder Intoleranz gegenüber Ribavirin) | Interferon α -2b + Ribavirin, 24 Wochen (<i>Relapser</i>), min. 24 Wochen (therapienaive Patienten) ^{1,2} |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 (Kinder und Jugendliche) | Keine Angabe | Interferon α -2b + Ribavirin, 1 Jahr (therapienaive Patienten) |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 2/3 (Kinder und Jugendliche) | Keine Angabe | Interferon α -2b + Ribavirin, 24 Wochen (therapienaive Patienten) |

¹Die Behandlung ist weitere sechs Monate (d.h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen. ²Andere negative prognostische Faktoren (Alter, > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

Tabelle 2: Behandlungsschema für Interferon α nach Fachinformation (MSD, 2013; Roche, 2014).

| Wirkstoff | Patienten- gruppen | Behandlung/Behandlungsdauer | |
|--|--|--|--|
| | | Monotherapie | Duale Therapie |
| PEG-Interferon α-2a | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 (Erwachsene) | PEG-Interferon α-2a, 48 Wochen (therapie-naive Patienten; Monotherapie nur bei KI oder Intoleranz gegenüber Ribavirin) | PEG-Interferon α-2a + Ribavirin, 48 Wochen* (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 2/3 (Erwachsene) | PEG-Interferon α-2a, 48 Wochen (therapie-naive Patienten; Monotherapie nur bei KI oder Intoleranz gegenüber Ribavirin) | PEG-Interferon α-2a + Ribavirin, 24 Wochen** (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 4 (Erwachsene) | PEG-Interferon α-2a, 48 Wochen (therapie-naive Patienten; Monotherapie nur bei KI oder Intoleranz gegenüber Ribavirin) | PEG-Interferon α-2a + Ribavirin, 24 Wochen (therapienaive Patienten) |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 5/6 (Erwachsene) | | PEG-Interferon α-2a + Ribavirin, 48 Wochen (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 2/3 (Kinder und Jugendliche) | | PEG-Interferon α-2a + Ribavirin, 24 Wochen (therapienaive Patienten)*** |
| | PEG Interferon α-2b | Patienten mit cHC vom Genotyp 1-4 (Erwachsene) | PEG-Interferon α-2b, 24 Wochen (Monotherapie nur bei KI oder Intoleranz gegenüber Ribavirin) |
| Patienten mit cHC vom Genotyp 1 (Kinder und Jugendliche) | | | PEG-Interferon α-2b + Ribavirin, 1 Jahr |

| Wirkstoff | Patienten- gruppen | Behandlung/Behandlungsdauer |
|-----------|--|--|
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 2/3 (Kinder und Jugendliche) | PEG-Interferon α -2b + Ribavirin, 24 Wochen |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 4 (Kinder und Jugendliche) | PEG-Interferon α -2b + Ribavirin, 1 Jahr |

*Behandlungsdauer von 24 Wochen bei Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (therapienaive Patienten). Wenn bei Patienten, die mit dem Genotyp 1-Virus infiziert sind und die auf eine vorhergehende Behandlung mit PEG-Interferon α und Ribavirin nicht angesprochen haben, eine Behandlung in Betracht gezogen wird, beträgt die empfohlene Gesamtdauer der Behandlung 72 Wochen. **Behandlungsdauer von 16 Wochen bei Genotyp 2/3 mit niedriger Ausgangsviruslast und raschem virologischem Ansprechen. ***Patienten, die mit einem anderen Genotypen infiziert sind, sollen eine Behandlung über 48 Wochen erhalten. ****In der Patienten-Untergruppe mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast kann die Behandlung nach einem 24-Wochen-Zyklus beendet werden oder für weitere 24 Wochen fortgesetzt werden. Bei Genotyp 2 oder 3 wird empfohlen, dass alle Patienten im Rahmen einer dualen Therapie für 24 Wochen behandelt werden, außer HCV/HIV-co-infizierte Patienten, die eine Behandlung über 48 Wochen erhalten sollen.

Tabelle 3: Behandlungsschema für PEG-Interferon α nach Fachinformation (Roche, 2014a, MSD, 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Trotz seiner unerwünschten Arzneimittelwirkungen war Interferon α (in Kombination mit Ribavirin) jahrelang die Standardtherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Entsprechend kann auf eine sehr gute Langzeit-Studienlage hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zugegriffen werden. Die in diesem Abschnitt erwähnten Studien stellen die wichtigsten Publikationen zu diesem Wirkstoff dar, die die Grundlage der Pharmakotherapie mit (PEG-) Interferon α bilden.

Anfangs noch als Monotherapie eingesetzt, zeigte der direkte Vergleich der Einzelsubstanzen den Vorteil von PEG-Interferon α gegenüber konventionellem Interferon (Reddy et al., 2001). Deutliche Steigerungen des virologischen Ansprechens von 8-30 % zeigten sich vor allem bei Patienten mit histologisch gesicherter Fibrose oder Zirrhose beim Vergleich von konventionellem Interferon α -2a mit PEG-Interferon α -2a (Heathcote et al., 2000). Mit einer Kombinationstherapie aus konventionellem Interferon und Ribavirin abhängig vom diagnostizierten Genotyp kann mittlerweile eine dauerhafte Viruselimination, definiert als virologisches Langzeitanprechen sechs Monate nach Therapieende, bei bis zu 69 % der Patienten erzielt werden. HCV Genotyp 1, hohe Virämie und das Vorliegen einer Leberzirrhose wirken sich allerdings ungünstig auf einen Therapieerfolg aus.

Manns et al. (2001) untersuchten in ihrer dreiarmligen Studie 48 Wochen lang die Wirkung von konventionellem Interferon α -2b mit zwei unterschiedlichen Dosierungen von PEG-Interferon α -2b jeweils in Kombination mit Ribavirin an zuvor unbehandelten Patienten (Genotyp 1-6), mit und ohne Zirrhose. Signifikante Verbesserungen der virologischen Ansprechrate in der Gesamtpopulation erreichte dabei die höchste PEG-Interferon α -2b-Dosis (47 %, 47 % vs. 54 %; $p = 0,01$).

Sporea et al. (2006) verglichen in ihrer prospektiven *Head-to-Head*-Studie schließlich die pegylierten α -2a und α -2b-Varianten an therapie-naiven sowie therapieerfahrenen (*Non-Responder* und *Relapser*) Patienten und fanden keinen signifikanten Unterschied.

Bei Patienten mit Koinfektion von HIV und Hepatitis C führt PEG-Interferon α -2a mit Ribavirin zu einem besseren virologischen Ansprechen bezüglich HCV als PEG-Interferon α -2a allein oder Interferon α -2a + Ribavirin (Torriani et al., 2004; Chung et al., 2004).

Sowohl für die Kombinationstherapie mit Standard- als auch mit pegyliertem Interferon (MSD, 2013; MSD, 2014; Roche, 2014; Roche 2014a) liegen inzwischen pädiatrische Studien vor. Verfügbare Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie bestehend aus Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen dabei auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentile der Körpergrößenperzentilen im Vergleich zum Ausgangswert) hin. Aus diesem Grund sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden (MSD, 2013; MSD, 2014; Roche, 2014; Roche 2014a).

In klinischen Studien häufig dokumentierte Nebenwirkungen sind grippeartige Symptome (Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Schüttelfrost), Gewichtsverlust, Haarausfall, Thrombopenie, Depressionen und Beeinträchtigungen der bakteriellen Abwehr.

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|---|--|--|---------|-------|----------------------|
| | | | GT1 | GT2-6 | GT _{gesamt} |
| <u>INF α-2a/PEG-INF α-2a</u> | | | | | |
| Reddy et al. (2001) Phase II offen, multizentrisch SVR 24 Wochen | N=159 randomisiert und ausgewertet (GT1-6, therapienaiv) | INF α-2a 3 Mio. I.E./3x pro Woche (48 BW) | 4% | 0% | 3% |
| | | <u>1. Kohorte</u> PEG-INF α-2a 45µg/kg/1x pro Woche (48 BW) vs. | 7% | 20% | 10% |
| | | PEG-INF α-2a 90µg/kg/1x pro Woche (48 BW) | 14% | 67% | 30% |
| | | <u>2. Kohorte</u> PEG-INF α-2a 180µg/kg/ 1x pro Woche (48 BW) | 31% | 50% | 36% |
| | | <u>3. Kohorte</u> PEG-INF α-2a 270µg/kg/1x pro Woche (48 BW) | 12% | 67% | 29% |
| Heathcote et al. (2000) offen, multizentrisch SVR 24 Wochen | N=271 randomisiert und ausgewertet (GT1-6, therapienaiv) | INF α-2a 3 Mio. I.E./3x pro Woche (48 BW) vs. | 2% | 15% | 8% |
| | | PEG-INF α-2a 90µg/kg/1x pro Woche (48 BW) vs. | 5% | 29% | 15% |
| | | PEG-INF α-2a 180µg/kg/1x pro Woche (48 BW) | 12% | 51% | 30% |
| Zeuzem et al. (2000) Phase III Offen SVR 24 Wochen | N=531 randomisiert und ausgewertet (GT1-6, therapienaiv) | PEG-INF α-2a 180µg/kg/1x pro Woche (48 BW) vs. | | | 39% |
| | | INF α-2a 6 Mio. I.E./3x pro Woche (12 BW) + INF α-2a 3 Mio. I.E./3x pro Woche (36 BW) | | | 19% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | | |
|--|--|---|---------|-------|-------|----------------------|
| | | | GT1 | GT2/3 | GT4-6 | GT _{gesamt} |
| <u>INF α-2b/PEG-INF α-2b</u> | | | GT1 | GT2/3 | GT4-6 | GT _{gesamt} |
| Lindsay et al. (2001) Doppelblind SVR 24 Wochen | N=1.219 randomisiert und ausgewertet (GT1-6, therapienaiv) | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche vs. | 6% | 28% | | 12% |
| | | PEG-INF α-2b 0,5µg/kg/1x pro Woche vs. | 10% | 35% | 20% | 18% |
| | | PEG-INF α-2b 1,0µg/kg/1x pro Woche vs. | 14% | 47% | 31% | 25% |
| | | PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche | 14% | 49% | 60% | 23% |
| Manns et al. (2001) offen, multizentrisch SVR 24 Wochen | n _{ges} =1.530, davon ausgewertet N=1.530 (GT1-6) | PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche + RBV 800mg/Tag (48 BW) vs. | 42% | 82% | 50% | 54% |
| | | PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche (4 BW) + PEG-INF α- 2b 0,5µg/kg/1x pro Woche + RBV 1.000/1.200mg/Tag (48 BW) vs. | 34% | 80% | 33% | 47% |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + RBV 1.000/ 1.200mg/Tag (48 BW) | 33% | 79% | 38% | 47% |
| Reichard et al. (1998) Phase III doppelblind SVR 24 Wochen | n _{ges} =100, davon aus- gewertet N=100, (GT1-6) | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + RBV (24 BW) vs. | | | | 36% |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + Placebo (24 BW) | | | | 18% |
| | | | GT1 | GT2/3 | | GT _{gesamt} |
| McHutchison et al. (1998) doppelblind, multizentrisch | n _{ges} =933, davon aus- gewertet N=912 (GT1-3, therapienaiv) | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + Placebo (24 BW) vs. | 2% | 16% | | 6% |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + Placebo (48 BW) vs. | 7% | 29% | | 13% |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche +RBV 1.000/ 1.200 mg/Tag (24 BW) | 16% | 69% | | 31% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|---|--|--|---------|-----|-----|
| SVR 24 Wochen | | INF α -2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche +RBV 1.000/1.200 mg/Tag (48 BW) | 28% | 66% | 38% |
| Poynard et al. (1998) doppelblind, multizentrisch SVR 24 Wochen | $n_{\text{ges}}=840$, davon ausgewertet N=832 (GT1-6, therapienaiv) | INF α -2b 3 Mio.I.E./3x pro Woche + Placebo (48 BW) vs. INF α -2b 3 Mio.I.E./3x pro Woche +RBV 1.000/1.200mg/Tag (24 BW) vs. INF α -2b 3 Mio.I.E./3x pro Woche +RBV 1.000/1.200mg/Tag (48 BW) | 11% | 33% | 19% |
| | | | 18% | 64% | 35% |
| | | | 31% | 64% | 43% |

BW = Behandlungswochen

Tabelle 4: (Zulassungs-) Relevante Studien zu Interferon α -2a und Interferon α -2b/zu PEG- Interferon α -2a und PEG-Interferon α -2b.

Signifikanz (mindestens $p < 0,05$):

Reddy et al. (2001): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant, außer Gabe von PEG-Interferon α -2a 45 μ g/kg/1x pro Woche in Kohorte 1: Vergleich vier verschiedener Dosen (Niedrig- bis Hochdosis) PEG-Interferon α -2a vs. Interferon α -2a. Keine spezifischen statistischen Angaben für die verschiedenen Genotypen.

Heathcote et al. (2000): Primärer Endpunkt signifikant: Vergleich PEG-Interferon α -2a vs. Interferon α -2a.

Zeuzem et al. (2000): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Keine spezifischen statistischen Angaben für die verschiedenen Genotypen.

Lindsay et al. (2001): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Keine spezifischen statistischen Angaben für die verschiedenen Genotypen.

Manns et al. (2001): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Subgruppen-Analyse Genotyp 1 signifikant: Vergleich Hochdosis PEG-Interferon α -2b vs. Interferon α -2b.

Reichard et al. (1998): Primärer Endpunkt (SVR 24) im Gesamtkollektiv signifikant: Vergleich Interferon α -2b vs. Interferon α -2b + Ribavirin.

McHutchison et al. (1998): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Subgruppen-Analyse Genotyp 1 und 2/3 signifikant: Vergleich Interferon α -2b vs. Interferon α -2b + Ribavirin.

Poynard et al. (1998): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Keine spezifischen statistischen Angaben für die verschiedenen Genotypen.

Kosten

| Wirkstoff | Behandlungsmodus* | Behandlungstage** | Therapiekosten*** |
|---|-----------------------------|-------------------|--------------------|
| Interferon α-2a | 4,5 Mio.I.E./3x wöchentlich | 72 | 4.006,00 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> |
| (GT1-6, therapienaive Patienten und <i>Relapser</i>) | | | 9.027,05 € |
| Interferon α-2b | 3 Mio.I.E./3x wöchentlich | 72 | 3.121,02 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> |
| (GT1-6, therapienaive Patienten und <i>Relapser</i>) | | | 8.142,07 € |
| PEG-Interferon α-2a | 180 μ g 1x wöchentlich | 48 | 13.449,20 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 336 | <u>10.042,10 €</u> |
| (GT1, GT5/6, therapienaive und therapieerfahrene Patienten) | | | 23.491,30 € |
| PEG-Interferon α-2a | 180 μ g 1x wöchentlich | 24 | 6.724,60 € |
| + Ribavirin | 800 mg täglich | 168 | <u>4.038,84 €</u> |
| (GT2/3, therapienaive und therapieerfahrene Patienten) | | | 10.763,44 € |
| PEG-Interferon α-2b | 100 μ g 1x wöchentlich | 24 | 6.103,32 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> |
| (GT1-4) | | | 11.124,37 € |

*berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg. Angaben als Dosis für Erwachsene. Angaben beziehen sich auf die duale Therapie. **Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert. Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall abhängig vom Genotyp des Virus, der Viruslast, dem virologischen Ansprechen, ob der Patient therapienaiv oder therapieerfahren (*Relapser*, partieller *Responder*, *Null-Responder*) ist und ob möglicherweise Koinfektionen (z.B. mit HIV) vorliegen. Eine längere Behandlungsdauer kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. ***Stand Lauer-Taxe 15.01.2015.

Handelspräparate (keine Generika, keine Reimporte) für die Berechnungsgrundlage: Roferon®A (Interferon α -2a), IntronA® (Interferon α -2b), Pegasys® (PEG-Interferon α -2a), PegIntron® (PEG-Interferon α -2b), Copegus® (Ribavirin).

Tabelle 5: Therapiekosten von (PEG-) Interferon α (duale Therapie mit Ribavirin) in den zugelassenen Indikationen (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).

2.2.1.2 Ribavirin (u.a. Copegus[®], Rebetol[®], Ribavirin ratiopharm[®], RBV)

Ribavirin (u.a. Copegus[®], Roche) ist zugelassen zur Therapie der chronischen Hepatitis C als Teil einer Kombinationstherapie mit (PEG-) Interferon α -2a zur Erst- und Re-Therapie für alle Hepatitis C Virus (HCV)-Genotypen. Die Kombination besitzt ebenfalls eine Zulassung bei Patienten mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion, mit und ohne kompensierter Zirrhose, bei therapienaiven Patienten sowie bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon α (PEG oder nicht-PEG) versagt hat (Roche, 2014b).

Der antivirale Wirkmechanismus von Ribavirin ist bislang nur teilweise geklärt, Untersuchungen weisen allerdings neben einem moderaten Einfluss auf die Virusreplikation auf einen immunmodulatorischen Effekt von Ribavirin hin. So werden offensichtlich durch Stimulation Interferon- γ -freisetzender natürlicher Killerzellen, die angeborene wie auch durch Stimulation bestimmter T-Helferzellen, die erworbene Immunantwort gestärkt (Mondelli MU, 2014).

Die Filmtabletten werden, auf zwei Einzelgaben (morgens und abends) verteilt, während einer Mahlzeit eingenommen. Sie dürfen aufgrund ihres teratogenen Potenzials nicht zerbrochen oder zerdrückt werden. Die genaue Dosierung und die Behandlungsdauer sind vom verwendeten Interferon, eventueller Koinfektionen (HIV/HC) oder vorausgegangenen Therapien abhängig, so dass an dieser Stelle auf die jeweilige Fachinformation verwiesen wird (Roche, 2014b). Mittlerweile hat der Wirkstoff seinen Patentschutz verloren und ist als Generikum auf dem deutschen Arzneimittelmarkt erhältlich.

| Wirkstoff | Patienten- gruppen | Behandlung/Behandlungsdauer |
|-------------------------|-----------------------------------|--|
| Duale Therapie** | | |
| Ribavirin | Patienten mit cHC vom Genotyp 1,4 | PEG-Interferon α + Ribavirin, 48 Wochen ¹ , 72 Wochen (<i>Non-Responder</i>) |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 2/3 | PEG-Interferon α + Ribavirin, 24 Wochen ² |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 5,6 | PEG-Interferon α + Ribavirin, 48 Wochen* |

¹Eine Behandlung über 24 Wochen kann für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (≤ 800.000 I.E./ml) in Betracht gezogen werden. ²Eine Behandlung über 16 Wochen kann für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast in Betracht gezogen werden. Hinweis: insgesamt kann eine Verkürzung der Behandlungsdauer mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. *Es sind nur begrenzt Daten von Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 5 oder 6 verfügbar. **Patienten sollten mindestens 6 Monate mit der Kombinationstherapie mit Interferon α -2a behandelt werden. Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 sollten 48 Wochen mit der Kombinationstherapie behandelt werden. Bei Patienten, die mit HC-Viren andere Genotypen infiziert sind, sollte die Entscheidung, die Therapie auf 48 Wochen auszudehnen, auf anderen prognostischen Faktoren beruhen (wie eine hohe Viruslast als Ausgangswert, männlich, Alter > 40 Jahre, Nachweis einer Bindegewebsbrücke in der Leberhistologie).

Tabelle 6: Behandlungsschema für Ribavirin nach Fachinformation (Roche, 2014b).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Bereits 1991 wurden die ersten klinischen Studien mit Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion durchgeführt. Während mit einer alleinigen Ribavirin-Therapie keine ausreichende Viruselimination erzielt werden konnte (Brok et al., 2009), stellte die Kombination bestehend aus (PEG-) Interferon α + Ribavirin lange Zeit den größten Fortschritt in der Therapie der chronischen Hepatitis C dar. Mittlerweile liegen fundierte Ergebnisse aus mehreren randomisierten Studien zur kombinierten Therapie bei Patienten vor, unabhängig davon, ob es sich bei diesen Patienten um therapieerfahrene Patienten, *Relapser*, *Null-Responder* oder partielle *Responder* mit oder ohne HIV-Koinfektion handelt (siehe Tabelle 7).

Die Grundlage für den Einsatz der Kombinationstherapie mit (PEG-) Interferon α und Ribavirin in der Primärtherapie der cHC bildeten u.a. drei kleinere Studien, die die Effektivität der Interferon-Monotherapie und Kombinationstherapie bei bislang unbehandelten Patienten untersuchten. Hier erwies sich die Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit Interferon als deutlich überlegen (Lai et al., 1996 (GT1&2, 24 BW); Reichard et al., 1998 (GT1-5, 24 BW)).

Später verglichen Fried et al. (2002) die Wirksamkeit einer 48-wöchigen Behandlung mit pegyliertem Interferon α -2a und Ribavirin mit entweder PEG-Interferon α -2a Monotherapie oder der Kombinationstherapie von Interferon α -2b und Ribavirin an Patienten mit GT1-6, mit bzw. ohne Zirrhose und erhöhten GPT-Werten. Auch hier erwies sich die Kombination als signifikant wirksamer. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Zeuzem et al. (2004), die für ihre Studie therapienaive HCV-Patienten mit normalen GPT-Werten randomisierten. Hadziyannis et al. (2004) verglichen die Wirksamkeit über zwei Behandlungszeiträume (24 und 48 Wochen) und von zwei unterschiedlichen Ribavirin-Dosierungen an therapienaiven Erwachsenen mit erhöhten GPT-Werten und kompensierter Lebererkrankung. Die Ergebnisse aus dieser Studie bildeten dann auch die Grundlage für spezifische Dosierungsempfehlung je nach Genotyp, Ausgangsviruslast und dem virologischen Ansprechen in Woche 4 (Roche, 2014b).

Bei Patienten mit HCV vom Genotyp 2 und 3 wurde eine mögliche Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen geprüft. Grundlage dafür bildet ein rasches anhaltendes virologisches Ansprechen. In der Studie NV17317 (EMA, 2014) erhielten alle Patienten, welche mit HC-Viren vom Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, PEG-Interferon α -2a 180 μ g subkutan einmal wöchentlich und Ribavirin 800 mg, randomisiert für die Behandlung entweder über 16 oder 24 Wochen.

Untersucht wurden ebenfalls Ribavirin-Therapieoptionen bei vorliegender HCV/HIV-Koinfektion, da eine solche Komorbidität meist mit einer erhöhten Viruslast einhergeht. Aufgrund der Immunschwäche schreitet die Hepatitis C-Infektion schneller voran und führt häufiger zu einer Leberzirrhose. Die internationale APRICOT-Studie (Torriani et al., 2004) untersuchte

das dauerhafte Ansprechen (definiert als HCV-RNA-Konzentration < 60 IU/ml in Woche 72 = 24 Wochen nach Therapieende in Woche 48) unter der Therapie von Interferon α -2a + Ribavirin, PEG-Interferon α -2a + Placebo und PEG-Interferon α -2a + Ribavirin bei allen Genotypen (GT1-6). Letztere Therapiekombination schnitt dabei am besten ab (40 % vs. 12 bzw. 20 %, $p < 0,001$). In einer deutschen Studie (Voigt et al., 2006) fand sich ein Ansprechen nach 48 Wochen von 44 % bei GT2/3 vs. 18 % bei Genotypen 1/4. Zusammengefasst weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei bestehender HCV/HIV-Koinfektion eine längere Behandlungsdauer (48 Behandlungswochen) zu besseren Therapie-Ergebnissen führt als die Standardtherapiedauer von 24 Wochen.

Insgesamt reduziert Ribavirin + (PEG-) Interferon α sowohl die Morbidität als auch die Mortalität signifikant und führt im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit (PEG-) Interferon α zu einer dauerhaft signifikant besseren Viruselimination. Dies gilt sowohl für die Initialtherapie als auch bei Rückfällen (*Relapse*). Ein positiver Effekt der Kombination fand sich ebenfalls in der Leberhistologie. Jedoch muss auch mit einem erhöhten Nebenwirkungsprofil (hämatologisch, dermatologisch und gastrointestinal) gerechnet werden (Brok et al., 2005; Brok et al., 2010). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen u.a. grippeähnliche Symptome, Virusinfektionen, Arthralgie, Schwindel, Depression sowie eine dosisabhängige Anämie, vor allem in den ersten Wochen der Therapie. So führte die Kombinationstherapie mit Interferon α -2b und Ribavirin bei einem 61-jährigen Mann mit chronischer Hepatitis C acht Wochen nach Beginn zu einem erheblichen Hämoglobin (Hb)-Abfall (von 15,5 g/dl auf 8,0 g/dl). Trotz Dosisreduktion von Ribavirin auf 600 mg/Tag fiel der Hb-Wert weiter auf 6,0 g/dl, wobei sich die Anzahl der Retikulozyten von $7,8 \times 10^4 \mu\text{l}$ auf $0,2 \times 10^4 \mu\text{l}$ vermindert hatte. 24 Wochen nach Absetzen von Ribavirin hatten sich die Werte normalisiert (Tanaka et al., 2004). Die potenzielle Teratogenität bei männlichen und weiblichen Patienten ist ebenfalls zu beachten, so dass für die Zeit der Therapie und sechs Monate danach für eine ausreichende Empfängnisverhütung zu sorgen ist.

Bei Interferon-basierten Therapie-Regimen ist Ribavirin ein fester Bestandteil der HCV-Behandlung, unabhängig von den identifizierten Genotypen. Bei der Zusatznutzenbewertung neuer direkt antiviral wirkender Mittel gilt die duale Therapie bestehend aus Ribavirin und PEG-Interferon α derzeit noch bei den meisten HCV-Infektionen als zweckmäßige Vergleichstherapie. Hinweise auf Studienergebnisse mit neueren oder aktuell in den Markt eingeführten Medikamenten, in denen auch Ribavirin im Therapie-Regime vorgesehen ist, finden sich im Folgenden bei den entsprechenden Wirkstoffen.

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|--|--|--|------------|------------|----------------------|
| | | | GT1 | GT2/3 | GT4 |
| Hadziyannis et al. (2004) Phase III doppelblind SVR 24 Wochen | $n_{\text{ges}}=1.284$, davon ausgewertet N=1.022 (GT1-4; Interferonnaiv) | PEG-INF α -2a 180 μ g/1x pro Woche + RBV 800mg/Tag (24 BW) vs. | 29% | 84% | 0% |
| | | PEG-INF α -2a 180 μ g/1x pro Woche + RBV 1.000/1.200mg/Tag (24 BW) vs. | 42% | 81% | 67% |
| | | PEG-INF α -2a 180 μ g/1x pro Woche + RBV 800mg/Tag (48 BW) vs. | 41% | 79% | 63% |
| | | PEG-INF α -2a 180 μ g/1x pro Woche + RBV 1.000/1.200mg/Tag (48 BW) | 52% | 80% | 82% |
| Zeuzem et al. (2004) unverblindet SVR 24 Wochen | $n_{\text{ges}}=514$, davon ausgewertet N=491 (GT1-4, therapienaiv) | PEG-INF α -2a 180 μ g/1x pro Woche + RBV 800mg/Tag (24 BW) vs. | 13% | 72% | 13% |
| | | PEG-INF α -2a 180 μ g/1x pro Woche + RBV 800mg/Tag (48 BW) vs. | 40% | 78% | 56% |
| | | keine Behandlung | 0% | 0% | 0% |
| | | | GT1 | GT2/3 | GT _{gesamt} |
| Torriani et al. (2004) (APRICOT) Phase III doppelblind/offen SVR 24 Wochen | $n_{\text{ges}}=868$, davon ausgewertet N=860 (HIV/HCV, GT1-3, therapienaiv) | PEG-INF α -2a 180 μ g/1x pro Woche + RBV 800mg/Tag (48 BW) vs. | 29% | 62% | 40% |
| | | PEG-INF α -2a 180 μ g/1x pro Woche + Placebo (48 BW) vs. | 14% | 36% | 20% |
| | | INF α -2a 3 Mio. I.E./ 3x pro Woche + RBV 800mg/Tag (48 BW) | 7% | 20% | 12% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|---|---|--|------------|----------------------|------------|
| Fried et al. (2002) Phase III doppelblind/offen SVR 24 Wochen | n _{ges} =1.149, davon ausgewertet N=1.121 (GT1-4, Interferonnaiv) | PEG-INF α-2a 180µg/1x pro Woche + RBV 1.000/1.200mg/Tag (48 BW) vs. | 46% | 76% | 77% |
| | | PEG-INF α-2a 180µg/1x pro Woche + Placebo (48 BW) vs. | 21% | 45% | 44% |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + RBV 1.000/1.200mg/Tag (48 BW) | 36% | 61% | 36% |
| | | | GT1 | GT2/3 | GT4-6 |
| Manns et al. (2001) offen, multizentrisch SVR 24 Wochen | n _{ges} =1.530, davon ausgewertet N=1.530 (GT 1-6, therapienaiv) | PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche + RBV 800 mg/Tag (48 BW) vs. | 42% | 82% | 50% |
| | | PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche (4 BW) + PEG-INF α-2b 0,5µg/kg/Woche + RBV 1.000/1.200 mg/Tag (48 BW) vs. | 34% | 80% | 33% |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + RBV 1.000/1.200 mg/Tag (48 BW) | 33% | 79% | 38% |
| | | | GT1 | GT _{gesamt} | |
| McHutchison et al. (1998) doppelblind,multizentrisch SVR 24 Wochen | n _{ges} =933, davon ausgewertet N=912 (GT1-3, therapienaiv) | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + Placebo (24 BW) vs. | 2% | 6% | |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + Placebo (48 BW) vs. | 7% | 13% | |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche +RBV 1.000/1.200mg/Tag (24 BW) vs. | 16% | 31% | |
| | | INF α-2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche +RBV 1.000/1.200mg/Tag (48 BW) | 28% | 38% | |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | |
|--|---|---|------------|------------|
| | | | GT1 (4-6) | GT2/3 |
| Poynard et al. (1998) doppelblind, multizentrisch SVR 24 Wochen | n _{ges} =840, davon ausgewertet N=832 (alle GT, therapienaiv) | INF α -2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche + Placebo (48 BW) vs | 11% | 33% |
| | | INF α -2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche +RBV 1.000/1.200mg/Tag (24 BW) vs. | 18% | 64% |
| | | INF α -2b 3 Mio. I.E./3x pro Woche +RBV 1.000/1.200mg/Tag (48 BW) | 31% | 64% |

BW = Behandlungswochen

Tabelle 7: (Zulassungs-) Relevante Studien zu Ribavirin.

Signifikanz (mindestens $p < 0,05$):

Hadziyannis et al. (2004): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant, Subgruppen-Analyse Genotyp 1 signifikant: Vergleich 24 Wochen vs. 48 Wochen; Vergleich Niedrigdosis Ribavirin vs. Standarddosis Ribavirin.

Zeuzem et al. (2004): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant, Subgruppen-Analyse Genotyp 1 signifikant: Vergleich 24 Wochen vs. 48 Wochen.

Torriani et al. (2004): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Keine spezifischen statistischen Angaben für die verschiedenen Genotypen.

Fried et al. (2002): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Subgruppen-Analyse: Genotyp 1 signifikant: Vergleich PEG-Interferon α -2a + Ribavirin vs. Interferon α -2b + Ribavirin bzw. PEG-Interferon α -2a + Placebo. Genotyp 2 signifikant: Vergleich PEG-Interferon α -2a + Ribavirin vs. Interferon α -2b + Ribavirin.

Manns et al. (2001): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Subgruppen-Analyse: Genotyp 1 signifikant: Vergleich Hochdosis PEG-Interferon α -2b vs. Interferon α -2b.

McHutchison et al. (1998): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Subgruppen-Analyse Genotyp 1 signifikant: Vergleich Interferon α -2b vs. Interferon α -2b + Ribavirin.

Poynard et al. (1998): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant. Keine spezifischen statistischen Angaben für die verschiedenen Genotypen.

Kosten

| Wirkstoff | Behandlungsmodus* | Behandlungstage** | Therapiekosten*** |
|--|---------------------------------|-------------------|--|
| Interferon α-2a | 4,5 Mio.I.E./ 3x wöchentlich | 72 | 4.006,00 € |
| + Ribavirin (GT1-6, therapienaive Patienten und <i>Relapser</i>) | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> 9.027,05 € |
| Interferon α-2b | 3 Mio.I.E./3x wöchentlich | 72 | 3.121,02 € |
| + Ribavirin (GT1-6, therapienaive Patienten und <i>Relapser</i>) | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> 8.142,07 € |
| PEG-Interferon α-2a | 180 μ g 1x wöchentlich | 48 | 13.449,20 € |
| + Ribavirin (GT1, GT5/6, therapie-naive und therapieerfahrene Patienten) | 1.000 mg täglich | 336 | <u>10.042,10 €</u> 23.491,30 € |
| PEG-Interferon α-2a | 180 μ g 1x wöchentlich | 24 | 6.724,60 € |
| + Ribavirin (GT2/3, therapienaive und therapieerfahrene Patienten) | 800 mg täglich | 168 | <u>4.038,84 €</u> 10.763,44 € |
| PEG-Interferon α-2b | 100 μ g 1x wöchentlich | 24 | 6.103,32 € |
| + Ribavirin (GT1-4) | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> 11.124,37 € |

*berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg. Angaben als Dosis für Erwachsene. Angaben beziehen sich auf die duale Therapie. **Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert. Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall abhängig vom Genotyp des Virus, der Viruslast, dem virologischen Ansprechen, ob der Patient therapie-naiv oder therapieerfahren (*Relapser*, partieller *Responder*, *Null-Responder*) ist und ob möglicherweise Koinfektionen (z.B. mit HIV) vorliegen. Eine längere Behandlungsdauer kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. ***Stand Lauer-Taxe 15.01.2015.

Handelspräparate (keine Generika, keine Reimporte) für die Berechnungsgrundlage: Roferon®A (Interferon α -2a), IntronA® (Interferon α -2b), Pegasys® (PEG-Interferon α -2a), PegIntron® (PEG- Interferon α -2b), Copegus® (Ribavirin).

Tabelle 8: Therapiekosten von Ribavirin (duale Therapie mit (PEG-) Interferon α in den zugelassenen Indikationen (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).

2.2.2 Protease-Inhibitoren

2.2.2.1 Boceprevir (Victrelis®, BOC)

Boceprevir (Victrelis®, MSD) wurde im Juli 2011 von der Europäischen Arzneimittelagentur in einem beschleunigten Verfahren zugelassen. Das Mittel wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 ausschließlich in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung eingesetzt, die nicht vorbehandelt sind, oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben (MSD, 2014).

Boceprevir ist ein Inhibitor der viralen NS3-Protease. Durch Bindung an die Seringruppe im aktiven Zentrum der NS3-Protease blockiert es die Virusvermehrung in infizierten Zellen. Um eine Resistenzbildung zu verhindern, wird das Arzneimittel mit Standardmedikamenten kombiniert (Poordad et al., 2011).

Die Dosierung von Boceprevir beträgt 800 mg dreimal täglich, mehr als 2.400 mg sollten pro Tag nicht eingenommen werden. Um die HC-Viruslast vor dem Beginn der Tripel-Therapie abzusenken und das Risiko einer Resistenzentwicklung zu vermeiden, wird eine vierwöchige Startphase bestehend aus PEG-Interferon α plus Ribavirin vorweggeschaltet (sogenannte *Lead-in*). Die Einnahme von Boceprevir folgt einem strengen Einnahmeschema, um Schwankungen der Wirkspiegel so gering wie möglich zu halten. Darüber hinaus müssen strenge Stopp-Regeln befolgt werden, um eine unnötige Behandlung mit dem Virostatikum zu vermeiden und Resistenzbildungen vorzubeugen.

| Wirkstoff | Patientengruppen | Behandlung/Behandlungsdauer* |
|------------------------------|--|---|
| Duale/Tripel-Therapie | | |
| Boceprevir | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 ¹ (therapienaive Patienten) | PEG-Interferon α + Ribavirin über 4 Wochen, Fortsetzung mit PEG-Interferon α + Ribavirin + Boceprevir und Beendigung in Behandlungswoche 28 (Voraussetzung: wenn HCV-RNA in Behandlungswoche 8 nicht nachweisbar) |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 ¹ (therapienaive Patienten) | PEG-Interferon α + Ribavirin über 4 Wochen, Fortsetzung mit PEG-Interferon α + Ribavirin + Boceprevir und Beendigung in Behandlungswoche 36, anschließend Anwendung von PEG-Interferon α + Ribavirin und Beendigung in Behandlungswoche 48 (Voraussetzung: wenn HCV-RNA in Behandlungswoche 8 nachweisbar) |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 ¹ (Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen haben bzw. einen Rückfall erlitten haben) | PEG-Interferon α + Ribavirin über 4 Wochen, Fortsetzung mit PEG-Interferon α + Ribavirin + Boceprevir und Beendigung in Behandlungswoche 36, anschließend Anwendung von PEG-Interferon α + Ribavirin und Beendigung in Behandlungswoche 48 (unabhängig von der Nachweisbarkeit der HCV-RNA in Behandlungswoche 8). |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 ¹ (alle zirrhotischen Patienten und Null-Responder) | PEG-Interferon α + Ribavirin über 4 Wochen, Fortsetzung mit PEG-Interferon α + Ribavirin + Boceprevir über 44 Wochen und Beendigung in Behandlungswoche 48 |

¹Therapiedauer bei Durchführung einer *response*-gesteuerten Therapie (RGT) bei Patienten ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.

*Abbruchregeln: Wenn der Patient in BW 8 HCV-RNA-Spiegel von 1.000 I.E./ml oder höher aufweist, ist die Tripel-Therapie zu beenden. Wenn der Patient in BW 12 HCV-RNA-Spiegel von 100 I.E./ml oder höher ausweist, ist die Tripel-Therapie zu beenden. Wenn bei dem Patienten in BW 24 HCV-RNA-Spiegel nachweisbar und gesichert sind, ist die Tripel-Therapie zu beenden.

Tabelle 9: Behandlungsschema für Boceprevir nach Fachinformation (MSD, 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die Zulassung von Boceprevir basiert vorwiegend auf zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien. Die Wirksamkeit von Boceprevir als Therapie für eine chronische HCV-Infektion vom Genotyp 1 (1a und 1b) wurde bei Erwachsenen untersucht, die nicht vorbehandelt waren (Poordad et al., 2011; SPRINT-2) bzw. die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen oder einen Rückfall erlitten hatten (Bacon et al., 2011; RESPOND-2). Primärer Endpunkt war jeweils das anhaltende virologische Ansprechen (SVR), definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie. Die Daten aus den beiden Schlüsselstudien wurden mit Hilfe von retrospektiven Analysen miteinander verknüpft, weswegen die empfohlene Dosierung geändert wurde – im Vergleich zu den Dosierungen, die in einigen Patienten-Subgruppen geprüft wurden (MSD, 2014).

In SPRINT-2 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und einem der folgenden Studienarme zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte in zwei Kohorten (Kohorte 1/keine schwarze Hautfarbe N = 938; Kohorte 2/schwarze Hautfarbe N = 159) und stratifiziert nach den Genotypen (1a oder 1b) sowie der HCV-RNA-Viruslast. In der kombinierten Kohorte führte die Tripel-Therapie im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie bestehend aus PEG-Interferon α plus Ribavirin zu einem signifikanten Anstieg der SVR-Rate. Bei frühem Ansprechen verkürzte sie außerdem die Therapiedauer auf 28 Wochen.

Etwa ein Drittel der Patienten, die in den USA und Europa mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) infiziert sind, haben auch eine HCV-Infektion. Im Vergleich zu Patienten, bei denen nur eine HCV-Infektion diagnostiziert worden ist, zeigen Patienten mit HIV und HCV u.a. eine raschere Progression der HCV-Erkrankung, die zu einem erhöhten Risiko von Leberzirrhose und Leberkarzinom führt. Sulkowski et al. (2013) konnten in ihrer Studie nachweisen, dass bei diesen Patienten die zusätzliche Gabe von Boceprevir zu PEG-Interferon α -2b plus Ribavirin die SVR-Rate erhöhen kann (Sulkowski et al., 2013).

In der Zulassung wird für die Re-Therapie mit Boceprevir grundsätzlich eine Therapie über 48 Wochen ohne die Möglichkeit einer Therapieverkürzung empfohlen, da im Boceprevir-Arm über 48 Wochen im Vergleich zur individualisierten Therapie höhere SVR-Raten (75 % vs. 69 %) erreicht wurden (EMA, 2013).

Eine Anämie (Hb < 10 g/dl) trat bei den mit Boceprevir behandelten Patienten fast doppelt so häufig auf wie bei denen, die nur Placebo erhielten (49 % vs. 29 % bei therapienaiven Patienten, 43 % vs. 20 % bei therapieerfahrenen Patienten (IQWiG, 2011)). Insbesondere die Häufigkeit der Anämie ist sowohl unter Telaprevir wie auch unter Boceprevir deutlich erhöht. Durch Reduktion der Ribavirin-Dosis kann diese Nebenwirkung kontrolliert werden, ohne den Therapieerfolg negativ zu beeinflussen (Poordad et al., 2013). Zu beachten ist, dass bei auftretenden Nebenwirkungen nicht eine Dosisreduktion des Protease-Inhibitors erfolgen darf, da dies zu Resistenzentwicklungen führt (MSD, 2014a). Im Gegensatz zu Telaprevir sind häufige und auch schwere Hautschäden unter Boceprevir nicht auffällig geworden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat den Zusatznutzen von Boceprevir im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus PEG-Interferon α plus Ribavirin bewertet. Sowohl bei therapienaiven als auch bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer HCV- Infektion (Genotyp 1) konstatierte der G-BA einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Boceprevir. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist aufgrund fehlender Daten aber nicht quantifizierbar (virologisches Ansprechen gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie verbessert, Vermeidung von Folgekomplikationen nicht belegt) (G-BA, 2012b).

Aktuelle Leitlinien sprechen für Boceprevir aufgrund neuerer therapeutischer Optionen mit besserer Verträglichkeit keine Empfehlung mehr aus (DGVS, 2015).

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) |
|---|---|--|---|
| | | | GT1 |
| Sulkowski et al. (2013) (P05411) Phase II doppelblind, multizentrisch SVR 24 Wochen | n _{ges} =99, davon ausgewertet N=98, (HIV/HCV, GT1, therapienaiv) | PEG-INF α-2b + RBV (4 BW) + BOC + PEG-INF α-2b + RBV (44 BW) vs. PEG-INF α-2b + RBV (48 BW) | 62,5% ¹⁾ 29,40% |
| Flamm et al. (2013) Phase III doppelblind SVR 24 Wochen | n _{ges} =201, ausge- wertet N=201, (GT1, therapiere- fahren) | <i>Lead-in:</i> PEG-INF α-2b + RBV (4 BW) + Placebo + PEG-INF α-2b + RBV (44 BW) vs. <i>Lead-in:</i> PEG-INF α-2b + RBV (4 BW) + BOC + PEG-INF α-2b + RBV (44 BW) | 21% 64% |
| Poordad et al. (2011) (SPRINT-2) Phase III doppelblind SVR 24 Wochen | n _{ges} =1.099, davon ausgewertet N=1.097, (GT1, therapienaiv) | PEG-INF α-2b + RBV (48 BW) vs. <i>Lead-in:</i> PEG-INF α-2b + RBV (4 BW) + BOC + PEG-INF α-2b + RBV (24 BW) vs. <i>Lead-in:</i> PEG-INF α-2b + RBV (4 BW) + BOC + PEG-INF α-2b + RBV (44 BW) | 38% 63% 66% |
| Bacon et al. (2011) (RESPOND-2) Phase III doppelblind SVR 24 Wochen | n _{ges} =404, davon ausgewertet N=403; (GT1, therapiere- fahren) | PEG-INF α-2b + RBV (48 BW) vs. PEG-INF α-2b + RBV (4 BW) + BOC + PEG-INF α-2b + RBV (32 BW) vs. PEG-INF α-2b + RBV (4 BW) + BOC + PEG-INF α-2b + RBV (44 BW) | 21% 59% 66% |
| Kwo et al., 2010 (SPRINT-1) Phase II offen, multizentrisch SVR 24 Wochen | <u>Teil 1:</u> n _{ges} =523, davon ausgewertet N=520 (GT1) | <u>Teil 1:</u> PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche + RBV 800-1.400mg/Tag (48 BW) vs. <i>Lead-in:</i> PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche + RBV 800-1.400mg/Tag (4 BW) + PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche + RBV 800-1.400mg/Tag + BOC 800mg/3x täglich (24 BW) vs. <i>Lead-in:</i> PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche + RBV 800-1.400mg/Tag (4 BW) + PEG-INF α-2b 1,5µg/kg/1x pro Woche + RBV 800-1.400mg/Tag + BOC 800mg/3x täglich (44 BW) vs. | 38% 56% 75% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) |
|--------|--|---|---------|
| | | PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg/1x pro Woche + RBV 800-1.400mg/Tag + BOC 800mg/3x täglich (28 BW) vs. | 54% |
| | | PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg/1x pro Woche + RBV 800-1.400mg/Tag + BOC 800mg/3x täglich (48 BW) | 67% |
| | <u>Teil 2:</u> n _{ges} =75, davon ausgewertet N=75, (GT1, therapienaiv) | <u>Teil 2:</u> PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg/1x pro Woche + RBV 800-1.400mg/Tag + BOC 800mg/3x täglich (48 BW) vs. | 50% |
| | | PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg/1x pro Woche + RBV 400-1.000mg/Tag + BOC 800mg/3x täglich (48 BW) | 36% |

BW = Behandlungswochen

⁴Hier gab es die Möglichkeit eines Therapiearmwechsels nach 24 Wochen: wenn Therapieversagen nach Studiendefinition festgestellt wurde, konnte in die Behandlungsgruppe gewechselt werden.

Tabelle 10: (Zulassungs-) Relevante Studien zu Boceprevir.

Signifikanzen (mindestens $p < 0,05$):

Poordad et al. (2011): Primärer Endpunkt signifikant: Beide Boceprevir-Arme zeigen eine signifikante Überlegenheit gegenüber dem *Standard of Care*.

Sulkowski et al. (2013): Primärer Endpunkt signifikant: Tripel-Therapie ist der dualen Behandlung signifikant überlegen.

Flamm et al. (2013): Primärer Endpunkt signifikant: Tripel-Therapie ist der dualen Behandlung signifikant überlegen.

Kwo et al. (2010): Primärer Endpunkt signifikant: Die verschiedenen Tripel-Therapie-Regime sind der dualen Behandlung signifikant überlegen. Das *Lead-in* hatte keinen sicheren Vorteil bezüglich des primären Endpunktes.

Bacon et al. (2011): Primärer Endpunkt signifikant: Die verschiedenen Tripel-Therapie-Regime sind der dualen Behandlung signifikant überlegen.

Boceprevir weist ein hohes Interaktionspotenzial auf, was seinen Einsatz bei Patienten mit Multimedikation einschränkt. Im Februar 2012 informierte der pharmazeutische Unternehmer in einem Rote-Hand-Brief über Arzneimittelinteraktionen zwischen Boceprevir und Ritonavir-geboosterten HIV-Protease-Inhibitoren (MSD, 2012). Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen können, so der pharmazeutische Unternehmer, für Patienten, die sowohl an einer chronischen Hepatitis C-Infektion als auch an einer HIV-Infektion leiden, klinisch signifikant sein, da bei gleichzeitiger Anwendung die Wirksamkeit dieser Arzneimittel vermindert sein kann. Begleitmedikationen können beispielsweise über computergesteuerte Algorithmen kontrolliert werden (z.B. www.hepdruginteractions.org).

Unklar ist noch, ob durch ein frühes virologisches Ansprechen auf die Behandlung und/oder durch die Bestimmung des IL28B-Genotyps verlässlich Patienten identifiziert werden können, bei denen durch die zusätzliche Gabe von Boceprevir zur dualen Kombinationstherapie ein signifikanter Nutzen (höhere SVR-Raten oder kurze Behandlungsdauer) unwahrscheinlich ist.

Kosten

| Wirkstoff | Behandlungsmodus [*] | Behandlungstage ^{**} | Therapiekosten ^{***} |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Boceprevir | 2.400 mg täglich | 168 | 18.876,54 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 196 | 5.857,90 € |
| + PEG-Interferon α-2a (Früh-Responder) ¹ | 180 μ g 1x wöchentlich | 28 | <u>7.845,37 €</u> |
| | | | 32.579,81 € |
| Boceprevir | 2.400 mg täglich | 224 | 25.168,72 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 336 | 10.042,10 € |
| + PEG-Interferon α-2a^{a)} | 180 μ g 1x wöchentlich | 48 | <u>13.449,20 €</u> |
| | | | 48.660,02 € |
| Boceprevir | 2.400 mg täglich | 308 | 34.606,99 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 336 | 10.042,10 € |
| + PEG-Interferon α-2a^{b)} | 180 μ g 1x wöchentlich | 48 | <u>13.449,20 €</u> |
| | | | 58.098,29 € |

*berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg. Angaben als Dosis für Erwachsene. Angaben beziehen sich auf die Tripel-Therapie. **Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert. Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall abhängig vom Genotyp des Virus, der Viruslast, dem virologischen Ansprechen, ob der Patient therapie-naiv oder therapie-erfahren (*Relapser*, partieller *Responder*, *Null-Responder*) ist und ob möglicherweise Koinfektionen (z.B. mit HIV) vorliegen. Eine längere Behandlungsdauer kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. ***Stand Lauer-Steuer 15.01.2015. Abbruchregeln wurden nicht abgebildet. ^{a)}Therapie-naive ohne Zirrhose ^{b)}Alle Patienten mit Zirrhose und *Null-Responder*.

Handelspräparate (keine Generika, keine Reimporte) für die Berechnungsgrundlage: Victrelis® (Boceprevir), Pegasys® (PEG-Interferon α -2a), Copegus® (Ribavirin).

Tabelle 11: Therapiekosten von Boceprevir (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Therapie-naive Patienten mit chronischer HCV-Infektion ohne Zirrhose, ¹die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen (HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8 und 24: nicht nachweisbar) bzw. die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapie-naive Patienten mit Zirrhose.

2.2.2.2 Telaprevir (Incivo®, TVR)

Seit September 2011 ist Telaprevir (Incivo®, Janssen) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) zugelassen. Das Mittel kann bei therapienaiven Patienten eingesetzt werden und auch bei solchen, die entweder mit Interferon α (PEG oder nicht-PEG) allein oder mit (PEG-) Interferon α in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, sowie bei Patienten, die einen Rückfall (*Relapse*) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (*Null-Responder*) (Janssen, 2014a). Da zur Behandlung anderer HCV-Genotypen keine ausreichenden Daten vorliegen, wird eine Therapie von Telaprevir bei HCV-Patienten mit einem anderen als dem HCV-Genotyp 1 nicht empfohlen.

Telaprevir wird ausschließlich in Kombination mit der bisherigen Standardtherapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin angewendet. Es handelt sich bei Telaprevir um einen Inhibitor der HCV-NS3/4A-Serinprotease, die für die virale Replikation essentiell ist. Problematisch ist die hohe genetische Variabilität des HCV, wodurch sich beim Einsatz direkt antiviral wirkender Mittel häufig Resistenzen entwickeln können. Von einer Monotherapie der Proteasehemmer wird aus diesem Grund abgeraten (Janssen, 2014a). Neben Boceprevir ist Telaprevir der zweite Proteasehemmstoff zur Therapie der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 in Kombination mit PEG-Interferon α -2a bzw -2b plus Ribavirin. Eingenommen wird der Wirkstoff zweimal täglich jeweils drei Tabletten, alternativ dreimal täglich jeweils zwei Tabletten pro Einnahme (Gesamttagesdosis: 2.250 mg). PEG-Interferon α -2a wird einmal pro Woche injiziert, Ribavirin einmal täglich verabreicht. Die Gesamtdauer der Behandlung ist abhängig vom Krankheitsbild und -verlauf und kann insgesamt bis zu 48 Wochen betragen (siehe Tabelle 12).

| Wirkstoff | Patientengruppen | Behandlung/Behandlungsdauer* |
|------------------------------|---|--|
| Duale/Tripel-Therapie | | |
| Telaprevir | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 (therapienaive Erwachsene und vorbehandelte Patienten mit <i>Relapse</i>) | Telaprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin, 12 Wochen ¹ |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 (vorbehandelte Erwachsene mit vorherigem partiellem Ansprechen oder <i>Null-Responder</i>) | Telaprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin, 12 Wochen, gefolgt von PEG-Interferon α + Ribavirin allein für weitere 36 Wochen (Gesamtbehandlung 48 Wochen) |

¹ Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 erhalten weitere 12 Wochen PEG-Interferon α und Ribavirin (Gesamtdauer: 24 Wochen). Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA entweder in Woche 4 oder in Woche 12 erhalten zusätzlich weitere 36 Wochen PEG-Interferon und Ribavirin allein (Gesamtdauer: 48 Wochen). Bei allen Patienten mit Zirrhose wird auch bei nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 oder 12 eine zusätzliche Behandlung mit PEG-Interferon α und Ribavirin allein für weitere 36 Wochen mit einer Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen empfohlen.

*Da es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit einem unzureichenden virologischen Ansprechen ein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichen, wird empfohlen, bei Patienten mit einer HCV-RNA > 1.000 I.E./ml in Woche 4 oder Woche 12 die Therapie abzubrechen.

Tabelle 12: Behandlungsschema für Telaprevir nach Fachinformation (Janssen, 2014a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Wirksamkeit und Sicherheit von Telaprevir wurden bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 u.a. in vier Phase-III-Studien in Kombination mit der Standardtherapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin untersucht. In drei dieser Studien wurden nicht vorbehandelte Patienten rekrutiert (Jacobson et al., 2011, Sherman et al., 2011, EMA, 2015), eine Studie untersuchte bereits vorbehandelte Patienten (mit *Relapse*, partiellen *Respondern* und *Null-Respondern*) (Zeuzem et al., 2011). Belastbare Daten aus randomisiert-kontrollierten und verblindeten Studien liegen bisher nur für Infektionen mit HCV Genotyp 1 vor.

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | | |
|--|---|--|--|--|---|--------------------------|
| | | | | GT1 | | |
| EMA (2015) Phase III offen, Nicht- Unterlegenheits- studie SVR 12 Wochen | N=740 (GT1, therapienaiv) | TVR (2 x tgl. 1.125mg) + PEG- INF α -2a + RBV (12 BW) (N=369) vs. TVR (alle 8 Stunden 750mg) + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) (N=371) | 74% 73% | | | |
| | | | | <i>Relapse</i> | <i>Partieller Response</i> | <i>Non- Response</i> |
| Zeuzem et al. (2011) (REALIZE) Phase III doppelblind SVR 24 Wochen | $n_{ges}=663$, davon ausge- wertet N=662, (GT1, therapie- erfahren) | TVR + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) + PEG-INF α -2a + RBV (36 BW) vs. <i>Lead-in</i> : PEG-INF α - 2a + RBV (4 BW) + TVR + PEG-INF α -2a + RBV(12 BW) + PEG-INF α -2a + RBV (32 BW) vs. PEG-INF α -2a + RBV (48 BW) | 83% 88% 25% | 59% 54% 15% | 29% 33% 5% | |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) |
|---|---|--|--|
| GT1 | | | |
| Sherman et al. (2011) (ILLUMINATE) Phase III offen, Nicht- Unterlegenheits- studie SVR 24 Wochen | n _{ges} =544, davon ausge- wertet N=540, (GT1, therapienaiv) | TVR + PEG-INF α-2a + RBV (12 BW) + PEG- INF α-2a + RBV (12 BW) vs. TVR + PEG-INF α-2a + RBV (12 BW) + PEG-INF α-2a + RBV (36 BW) | 92% 88% |
| GT1 | | | |
| Jacobson et al. (2011) (ADVANCE) Phase III doppelblind SVR 24 Wochen | n _{ges} =1.095, davon aus- gewertet N=1.088, (GT1, therapienaiv) | TVR + PEG-INF α-2a + RBV (12 BW) (N=363) vs. TVR + PEG-INF α-2a + RBV (8 BW)* (N=364) vs. Placebo + PEG-INF α-2a (12 BW) + PEG-INF α-2a + RBV (36 BW) | 75% 69% 44% |
| McHutchison et al. (2010) (PROVE3) Phase II partiell doppel- blind SVR 24 Wochen | n _{ges} =263, davon ausge- wertet N=250, (GT1, therapienaiv) | Placebo + PEG-INF α-2a + RBV (12 BW) PEG-INF α-2a + RBV (36 BW) vs. TVR + PEG-INF α-2a + RBV (12 BW)+ PEG-INF α-2a + RBV (12 BW) vs. TVR + PEG-INF α-2a + RBV (12 BW) + PEG-INF α-2a + RBV (36 BW) vs. TVR + PEG-INF α-2a + RBV (12 BW) | 41% 61% 67% 35% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) |
|---|--|--|------------|
| Hézode et al. (2009) (PROVE2) Phase IIb partiell doppelblind SVR 24 Wochen | n _{ges} =334, davon ausgewertet N=323, (GT1, therapie-naiv) | TVR + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW)+ | 69% |
| | | PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) vs. | |
| | | TVR + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) vs. | 60% |
| | | TVR + PEG-INF α -2a (12 BW) vs. | 36% |
| | | Placebo + PEG-INF α -2a + RBV (48 BW) | 46% |

BW = Behandlungswochen

Tabelle 13: (Zulassungs-) Relevante Studien zu Telaprevir.

Signifikanzen (mindestens $p < 0,05$):

EMA (2015): Primärer Endpunkt nicht unterlegen gegenüber der unterschiedlichen Behandlungsregime. Vergleich: 3x tägliche Gabe von Telaprevir vs. 2x tägliche Gabe von Telaprevir. Keine Angabe statistischer Signifikanzen.

Zeuzem et al. (2011): Primärer Endpunkt signifikant: Die geprüften Tripel-Regime mit und ohne *Lead-in* waren der dualen Therapie über 48 Wochen bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin in allen Subgruppen (*Relapser, Non-Responder, partielle Responder*) überlegen.

Sherman et al. (2011): Primärer Endpunkt erfüllt: Nicht-Unterlegenheit für Patienten mit rascher virologischer Antwort auf Tripel-Therapie über 12 Wochen für Nachbehandlung mit dualer Therapie über 12 bzw. 36 weitere Wochen.

Jacobson et al. (2011): Primärer Endpunkt signifikant: Die geprüften Tripel-Regime über 8 bzw. 12 Wochen waren der Kontrollbehandlung über 48 Wochen überlegen.

McHutchison et al. (2010): Die geprüften Telaprevir-haltigen Therapie-Regime mit und ohne Ribavirin über 24 bzw. 48 Wochen waren der dualen Therapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin über 48 Wochen überlegen.

McHutchison et al. (2009): Die beiden Kombinationsregime bestehend aus Telaprevir, PEG-Interferon α und Ribavirin über 24 und 48 Wochen waren einer dualen Therapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin über 48 Wochen überlegen.

Hézode et al. (2009): Tripel-Therapie bestehend aus Telaprevir, PEG-Interferon α und Ribavirin über 24 Wochen war einer dualen Therapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin über 48 Wochen überlegen.

Dabei zeigte die zusätzliche Gabe von Telaprevir zur Standardtherapie, bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin, bei therapienaiven Patienten eine signifikant höhere Rate der SVR 24 im Vergleich zu Placebo (u.a. Jacobson et al., 2011). Zeuzem et al. konnten an therapieerfahrenen Patienten in ihrer REALIZE-Studie außerdem die Nicht-Unterlegenheit eines Behandlungsregimes ohne gegenüber einer Behandlungsstrategie mit *Lead-in* aufzeigen (Zeuzem et al., 2011). Somit ist die Tripel-Therapie im Vergleich zu Boceprevir um zwölf Wochen kürzer, da die *Lead-in*-Behandlung entfällt. Aussagekräftige Daten in Bezug auf Patienten mit HIV- oder Hepatitis-B-Koinfektion fehlen derzeit.

Der G-BA erkannte nach der Diskussion des IQWiG-Nutzendossiers in seinem Beschluss vom 29.03.2012 für die Kombination von Telaprevir mit PEG-Interferon α plus Ribavirin gegenüber PEG-Interferon α plus Ribavirin allein sowohl bei therapienaiven als auch bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen an. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist aufgrund fehlender Daten aber nicht quantifizierbar (virologisches Ansprechen gegenüber zweckmäßiger Vergleichstherapie verbessert, Vermeidung von Folgekomplikationen nicht belegt) (G-BA, 2012a). Das IQWiG sah einen Zusatznutzen nur bei bestimmten Patientengruppen: So fehlte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen bei therapienaiven Patienten mit niedriger Viruslast bei Therapiebeginn, wohingegen bei hoher Viruslast ein Vorteil anerkannt wurde. Auch Patienten, die nach Vorbehandlung einen *Relapse* hatten, erreichten durch die Tripel-Therapie unter Anwendung von Telaprevir zusätzlich zur Standardtherapie häufiger eine virulogische Freiheit. Bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung nicht angesprochen haben, sieht das IQWiG vor allem einen Vorteil für Patienten, die noch keine Zirrhose entwickelt haben. Für *Null-Responder* mit Hinweis auf Zirrhose ist dies nicht der Fall (IQWiG, 2012).

Aktuelle Leitlinien nennen aufgrund neuerer therapeutischer Optionen mit besserer Verträglichkeit für Telaprevir kein Einsatzgebiet mehr (DGVS, 2015).

Telaprevir verursachte in klinischen Studien u.a. UAW, die das Blutbild betrafen, hier insbesondere Anämien, die eine Dosisanpassung oder Bluttransfusion erforderten, sowie schwere Hautausschläge (Rash), Stevens-Johnson-Syndrom oder DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) (EMA, 2015). So verwies der pharmazeutische Hersteller im April 2013 auf die Notwendigkeit einer sofortigen Beendigung der Dreifach-Therapie bei schwerwiegender Hautreaktion mit systemischen Symptomen, progredientem schwerem Hautausschlag bzw. Verdacht auf oder Diagnose eines generalisierten bullösen Exanthems (Janssen, 2013).

Da es sich bei Telaprevir sowohl um Substrat als auch Hemmstoff von CYP 3A4 handelt, sind unter der Therapie mit dem Protease-Inhibitor zahlreiche Interaktionen zu berücksichtigen. Aufgrund des hohen Interaktionspotenzials kann sein Einsatz bei bestimmten Patienten, beispielsweise solche mit Multimedikation, eingeschränkt sein. So wird bei einer Reihe von Wirkstoffen zu Vorsicht, verstärkter Überwachung, Dosisanpassung (nicht von Telaprevir) oder Nichtanwendung geraten (Janssen, 2014).

Kosten

| Wirkstoff | Behandlungsmodus [*] | Behandlungs- tage ^{**} | Therapie- kosten ^{***} |
|---|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Telaprevir | 2.250 mg täglich | 84 | 28.078,59 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 168 | 5.021,05 € |
| + PEG-Interferon α- 2a^a | 180 μ g 1x wöchentlich | 24 | <u>6.724,60 €</u> |
| | | | 39.824,24 € |
| Telaprevir | 2.250 mg täglich | 84 | 28.078,59 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 336 | 10.042,10 € |
| + PEG-Interferon α- 2a^b | 180 μ g 1x wöchentlich | 48 | <u>13.449,20 €</u> |
| | | | 51.569,89 € |

*berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg. Angaben als Dosis für Erwachsene. Angaben beziehen sich auf die Tripel-Therapie. **Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert. Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall abhängig vom Genotyp des Virus, der Viruslast, dem virologischen Ansprechen, ob der Patient therapienaiv oder therapieerfahren (*Relapser*, partieller *Responder*, *Null-Responder*) ist und ob möglicherweise Koinfektionen (z.B. mit HIV) vorliegen. Eine längere Behandlungsdauer kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. ***Stand Lauer-Taxe 15.01.2015. Abbruchregeln wurden nicht abgebildet. ^aTherapienaive ohne Zirrhose ^bAlle Patienten mit Zirrhose und *Null-Responder*.

^aTherapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen (HCV-RNA-Bestimmung: Behandlungswoche 8, 24: nicht nachweisbar) oder *Relapse*-Patienten, ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen. ^bTherapienaive Patienten mit chronischer HCV- Infektion ohne Zirrhose, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen; therapienaive Patienten mit Zirrhosen oder ^b*Relapse*-Patienten ohne frühzeitiges Therapieansprechen. Abbruchregel nach FI Incivo[®] nicht abgebildet.

Handelspräparate (keine Generika, keine Reimporte) für die Berechnungsgrundlage: Incivo[®] (Telaprevir), Pegasys[®] (PEG-Interferon α -2a), Copegus[®] (Ribavirin).

Tabelle 14: Therapiekosten von Telaprevir (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).

2.2.2.3 Simeprevir (Olysio®, SMV)

Simeprevir (Olysio®, Janssen) ist seit Mai 2014 ausschließlich in Kombination mit weiteren antiviralen Mitteln bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. Wenn Simeprevir zusammen mit PEG-Interferon α und Ribavirin bei HCV Genotyp-1a-Patient eingesetzt werden soll, ist laut Zulassungsstatus vor Behandlungsbeginn ein Test auf Viren mit NS3-Q80K-Polymorphismus durchzuführen, da diese Erreger gegen Simeprevir primär resistent sind (Janssen, 2014b). Studiendaten zufolge lässt ein viraler NS3-Q80K-Polymorphismus die Ansprechraten auf Simeprevir mit einer absoluten Differenz von 31% deutlich absinken (Forns et al., 2014; Jacobson et al., 2014; Manns et al., 2014).

Simeprevir ist ein spezifischer Hemmstoff der NS3/4A-Serinprotease von Hepatitis C-Viren, die für die virale Replikation essenziell ist. Aufgrund der hohen genetischen Variabilität des HCV können sich beim Einsatz direkt antiviral wirkender Mittel häufig Resistenzen entwickeln. Deshalb wird wie bei Boceprevir und Telaprevir von einer Simeprevir-Monotherapie abgeraten. Das Mittel wird einmal täglich in einer Dosis von 150 mg verabreicht.

| Wirkstoff | Patientengruppen | Behandlung/Behandlungsdauer |
|------------|---|---|
| | | Tripel-Therapie |
| Simeprevir | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 oder 4 (therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (<i>Relapser</i>)) ¹ | Simeprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin ² , 24 Wochen ³ Die Behandlung mit Simeprevir muss in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit PEG-Interferon α und Ribavirin. |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 oder 4 (vorherige <i>Non-Responder</i> – einschließlich partieller und <i>Null-Responder</i>) ¹ | Simeprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin ² , 48 Wochen ² Die Behandlung mit Simeprevir muss in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit PEG-Interferon α und Ribavirin. |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 oder 4 (unabhängig von vorherigen Behandlungen) | Simeprevir + Sofosbuvir (\pm Ribavirin) ⁵ , 12 Wochen ³ |

¹Einschließlich Patienten mit oder ohne Zirrhose und mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-koinfizierte Patienten. *Relapse* oder *Non-Response* nach Vortherapie mit Interferon α (pegyliert oder nicht pegyliert), mit oder ohne Ribavirin. ²Wird eine Therapie mit Simeprevir, PEG-Interferon α und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a erwogen, soll vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf einen NS3-Q80K-Polymorphismus durchgeführt werden. ³Therapienaive Patienten und vorherige *Relapser* mit Zirrhose und HIV-Koinfektion sollten 48 Wochen behandelt werden. Die Therapie mit Simeprevir muss in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin über einen Zeitraum von 12 Wochen eingeleitet werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit PEG-Interferon α und Ribavirin. ⁴Einschließlich therapienaive Patienten oder Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter PEG-Interferon α und Ribavirin, mit oder ohne Zirrhose. ⁵Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung angezeigt ist.

Tabelle 15: Behandlungsschema für Simeprevir nach Fachinformation (Janssen, 2014b).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Für Simeprevir liegen verschiedene Studien der klinischen Phasen II und III vor. Zulassungsrelevant waren drei randomisierte Studien der Phase III (Forns et al., 2014; Jacobson et al., 2014; Manns et al., 2014), eine offene randomisierte Studie der Phase IIa, in der ein Interferon-freies Behandlungsregime getestet wurde (Lawitz et al., 2014) und eine unkontrollierte, offene Studie Phase III an einem HIV-koinfizierten Patientenkollektiv. Diese Studien untersuchten die Effekte von Simeprevir auf chronische Infektionen mit Hepatitis C Genotyp 1. Außerdem liegt eine offene, unkontrollierte Studie vor, in der Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 4 eingeschlossen waren (Stand November 2014).

Somit sind belastbare Daten aus randomisiert-kontrollierten und verblindeten Studien bisher nur für Infektionen mit HCV Genotyp 1 verfügbar. Klinische Erfahrungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Genotyp 4 stammen von einer begrenzten Anzahl von Patienten aus einer einarmigen, nicht verblindeten Studie (EMA, 2014; Dieterich, 2012). Ebenso liegen nur geringe Erfahrungen zum Einsatz von Simeprevir im Rahmen Interferon-freier Behandlungsregime vor und an Patienten mit HCV/HIV-Koinfektionen. Untersuchungen an Patienten mit HCV Genotyp 2/3 sowie 5/6 wurden gar nicht durchgeführt.

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) |
|--|---|---|--------------------------|
| | | | GT1 |
| Jacobson et al. (2014) (QUEST 1) Phase III doppelblind, multizentrisch SVR 12 Wochen | n _{ges} =395, davon ausgewertet N=394, (GT1, therapienaiv) | SMV + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) + PEG-INF α -2a + RBV (12/36 BW) vs. Placebo + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) + PEG-INF α -2a + RBV (36 BW) | 80% 50% |
| Manns et al. (2014) (QUEST 2) Phase III doppelblind, multizentrisch SVR 12 Wochen | n _{ges} =393, davon ausgewertet N=391, (GT1, therapienaiv) | SMV + PEG-INF α -2a/2b + RBV (12 BW) + PEG-INF α -2a/2b + RBV (12/36 BW) vs. Placebo + PEG-INF α -2a/2b + RBV (12 BW) + PEG-INF α -2a/2b + RBV (36 BW) | 81% 50% |
| Forns et al. (2014) (PROMISE) Phase III doppelblind, multizentrisch SVR 12 Wochen | n _{ges} =394, davon aus-gewertet N=393 (GT1, <i>Relapse</i> nach INF- Behandlung, mit und ohne Zirrhose) | SMV + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) + PEG-INF α -2a + RBV (12/36 BW) vs. Placebo + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) + PEG-INF α -2a + RBV (36 BW) | 79% 36% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | | |
|--|---|--|-----------------------------------|----------------------------------|---|--|
| | | | Overall (100mg/ 150 mg SMV) | Relapse (100mg/ 150mg SMV) | Partieller Response (100mg/ 150mg SMV) | Null-Response (100mg/ 150mg SMV) |
| | | | GT1 | | | |
| Zeuzem et al. (2014) (ASPIRE) Phase IIb | n _{ges} =463, davon aus- gewertet N=462 (GT1, therapieer- fahren, mit und ohne Zirrhose) | PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) + SMV 100 bzw. 150 mg (12 BW) vs. | 70%/67% | 89%/77% | 70%/65% | 38%/ 53% |
| doppelblind, multizentrisch | | PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) + SMV 100 bzw. 150 mg (24 BW) vs. | 66%/72% | 89%/ 89% | 48%/75% | 56%/41% |
| SVR 24 Wochen | | PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) + SMV 100 bzw. 150 mg (48 BW) vs. | 61%/80% | 77%/89% | 55%/86% | 44%/ 59% |
| | | PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) + Placebo (48 BW) | 23% | 37% | 9% | 19% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | | | |
|---|--|--|------------|------------|---------------------|---------------|----------------------|
| | | | Naiv | Relapse | Partieller Response | Null-Response | GT _{gesamt} |
| GT4 | | | | | | | |
| EMA (2014) (RESTORE) Phase III, laufend offen, einarmig, SVR 12 Wochen | n _{ges} =107, davon bislang aus- gewertet N=61 (GT4, therapienaiv und therapie- erfahren) | SMV +PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) + SMV (12 BW) | 88% | 91% | 33% | 80% | 85% |
| GT1 | | | | | | | |
| Dieterich et al. (2014) (STUDIE C 212) Phase III offen, einarmig SVR 12 Wochen | n _{ges} =106 (GT1, HIV- koinfiziert, therapie- naiv, <i>Relapser</i> , Null-Responder, partielle <i>Responder</i>) | SMV + PEG-INF α-2a + RBV (12 BW) + PEG-INF α-2a + RBV (12/36 BW) | 79% | 87% | 70,00% | 57% | 74% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|---|---|--|------------------------|-------------------|-----------------------|
| | | | GT1 | | |
| Lawitz et al. (2014) (COSMOS) | n _{ges} =168 , davon ausgewertet N=167 (GT1) | <u>Kohorte 1:</u> SMV 150mg + SOF 400mg (12 BW) vs. | 93% | | |
| | | SMV 150mg + SOF 400mg + RBV (12 BW) | 96% | | |
| Phase IIa offen SVR 12 Wochen | <u>Kohorte 1</u> n=80 Non-Responder, Metavir-Score 1-2 | SMV 150mg + SOF 400mg (24 BW) vs. | 93% | | |
| | | SMV 150mg + SOF 400mg + RBV (24 BW) | 79% | | |
| | <u>Kohorte 2</u> n=87 therapienaiv und Non- Responder, Metavir-Score 3-4 | <u>Kohorte 2:</u> SMV 150mg + SOF 400mg (12 BW) vs. | 93% | | |
| | | SMV 150mg + SOF 400mg + RBV (12 BW) vs. | 93% | | |
| | | SMV 150mg + SOF 400mg (24 BW) vs. | 100% | | |
| | | SMV 150mg + SOF 400mg + RBV(24 BW) | 93% | | |
| | | | GT1 | | |
| | | | Partieller Response | Null- Response | GT1 _{gesamt} |
| Reddy et al. 2014 (ATTAIN) | n _{ges} =771, davon ausgewertet N =763 (GT1, kompensierte Lebererkrankung, Null-Responder, partielle Responder) | SMV (12 BW)+ PEG-INF α -2a + RBV (48 BW) vs. | 70% | 44% | 54% |
| | | TVR (12 BW) + PEG-INF α -2a + RBV (48 BW) | 68% | 46% | 55% |
| Phase III Nicht- Unterlegenheit SVR 12 Wochen | | | | | |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) |
|----------------------------|---|---|------------|
| | | | GT1 |
| Fried et al. (2013) | n _{ges} =388, davon ausgewertet N=386 (GT1, therapienaiv) | SMV 75mg (12 BW) + Placebo + PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) ¹ vs. | 82% |
| (PILLAR) | | SMV 75mg (24 BW) + PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) ¹ vs. | 75% |
| Phase-IIb | | SMV 150mg (12 BW) + Placebo + PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) ¹ vs. | 81% |
| doppelblind | | SMV 150mg (24 BW) + PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) ¹ vs. | 86% |
| SVR 24 Wochen | | Placebo + PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) | 65% |

BW = Behandlungswochen

¹Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen bei schnellem virologischem Ansprechen in Woche 4 und Virusfreiheit in Woche 12. Anmerkung: In den Tabellen wurden teilweise SVR-Raten aus den Studien auf- bzw. abgerundet.

Tabelle 16: (Zulassungs-) Relevante Studien zu Simeprevir.

Signifikanzen (mindestens $p < 0,05$):

Jacobson et al. (2014): Primärer Endpunkt in der Gesamtpopulation signifikant gegenüber Placebo.

Manns et al. (2014): Primärer Endpunkt in der Gesamtpopulation signifikant gegenüber Placebo.

Forns et al. (2014): Primärer Endpunkt in der Gesamtpopulation signifikant gegenüber Placebo.

Zeuzem et al. (2014): Primärer Endpunkt in den Behandlungsgruppen signifikant gegenüber Placebo. Keine Aussage zu Subgruppen-Analysen (*Relapse*, *Partieller Response*, *Null-Response*)

EMA (2014): Keine Angaben.

Dieterich et al. (2014): Keine Angaben.

Lawitz et al. (2014): Keine Angaben.

Reddy et al. (2014): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant nicht unterlegen.

Fried et al. (2013): Primärer Endpunkt in der Gesamtpopulation signifikant gegenüber Placebo. Ausnahme: Gabe von Simeprevir 75 mg über 24 Wochen.

Nach Boceprevir, Telaprevir und Sofosbuvir ist Simeprevir der vierte antivirale Wirkstoff zur Behandlung einer Hepatitis C-Infektion, für den eine frühe Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgenommen wurde und für den ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorliegt. Insgesamt wurden im IQWiG-Gutachten fünf klinische Fragestellungen bearbeitet. Diese waren: „Zusatznutzen vorhanden bei 1. Genotyp 1, therapienaiv, 2. Genotyp 1, *Relapser*, 3. Genotyp 1, *Non-Responder*, einschließlich partiellem und *Null-Responder*, 4. Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion, 5. Genotyp 4?“. Von diesen lagen nur bei dreien ausreichende Daten zur Nutzeinschätzung vor. Der Zusatznutzen für Simeprevir ist danach für Patienten mit Genotyp 4 und für Patienten mit Koinfektionen aus HCV und HIV wegen unzureichender Datenlage gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht bestimmbar. Auf Basis der vorliegenden Daten attestierte das IQWiG Simeprevir bei Patienten mit HCV-Infektionen Genotyp 1 ohne Vorbehandlung oder mit einem *Relapse* nach Vorbehandlung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber PEG-Interferon α + Ribavirin. Das Ausmaß des Zusatznutzens war allerdings nicht bezifferbar: Ein deutlicher Effekt beim virologischen Ansprechen war zwar gegeben, allerdings konnte wegen fehlender Studiendaten keine Aussage zu den Auswirkungen auf relevante Folgeerkrankungen getroffen werden. Ob das Mittel Leberkrebs verhindern kann, eine der wichtigsten Folgeerkrankung von Hepatitis C, ist somit unbekannt. Die vorliegenden Studien lassen aber die Aussage zu, dass das Mittel die Chance auf Virusfreiheit nach der Behandlung erhöht. Direkte Vergleichsstudien gegenüber Boceprevir und Telaprevir, die in ähnlicher Indikation im Handel sind, fehlen. Ein Viruspolymorphismus kann die Effektstärke der Behandlung bei therapienaiven Patienten mit HCV Genotyp 1 beeinflussen, der Effekt ist aber nicht besonders ausgeprägt (für Personen ohne Q80K-Polymorphismus findet sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen, aber auch bei Personen mit Q80K-Polymorphismus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen). Zudem ergibt sich ein Unterschied bei Patienten mit einer bestimmten genetischen Ausstattung (IL28b-Genotyp-Varianten). Einen Hinweis auf einen Vorteil durch Simeprevir ergibt sich bei Patienten mit einer IL28-Genotyp CT/TT-Variante,

während bei Patienten mit IL28 Genotyp CC-Variante ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen sieht das Institut aber bei *Non-Respondern* mit HCV Genotyp 1 im Vergleich zu einer Tripel-Therapie aus PEG-Interferon α + Ribavirin und einem weiteren Proteaseinhibitor (Telaprevir). In der hierzu durchgeführten Nicht-Unterlegenheitsstudie (ATTAIN) fanden sich für Simeprevir Hinweise, dass das Risiko für schwere Nebenwirkungen wie z.B. schwerwiegende Anämien und Therapieabbrüche, sowie gastrointestinale und dermatologische Nebenwirkungen geringer ist als unter der Tripel-Therapie mit Telaprevir (IQWiG, 2014a). Der Gemeinsame Bundesausschuss wich in seiner Beschlussfassung zum Zusatznutzen von Simeprevir von den Bewertungen des IQWiG ab. Er sah für therapienaive Patienten (mit und ohne Zirrhose) mit Genotyp 1 sowie für therapieerfahrene Patienten (*Relapser*) mit Genotyp 1 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus Ribavirin + PEG-Interferon α , einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen konstatierte der G-BA auch für die Tripel-Therapie bestehend aus Simeprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin bei therapieerfahrenen Patienten (*Non-Responder*) im Vergleich zu einer Behandlung mit Telaprevir oder Boceprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin. Zudem wurde für die Simeprevir-basierte Tripel-Therapie gegenüber PEG-Interferon α + Ribavirin ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 4 konstatiert.

Zum Zusatznutzen von Simeprevir beim Einsatz innerhalb einer Interferon-freien Behandlungsoption lässt sich derzeit keine sichere Aussage treffen. Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen, direkt antiviral wirkenden Substanzen, insbesondere den neuartigen Therapieoptionen wie Daclatasvir und Ledipasvir, fehlen. Phase-II-Studien weisen für bislang als schwer therapierbar geltende Patientenkollektive wie *Non-Responder* mit mäßiger und schwerer Leberschädigung wie auch für therapienaive Personen mit schwerer Leberschädigung hohe Erfolgsraten von über 90 % aus, wenn Simeprevir gemeinsam mit Sofosbuvir eingesetzt wird. Eine Dreifachtherapie zusammen mit Ribavirin kann die Heilungsraten nicht steigern (Lawitz, 2014b).

Für eine tragfähige Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Simeprevir insbesondere im Hinblick auf seltene unerwünschte Ereignisse oder seine Langzeitverträglichkeit fehlen ebenfalls Studiendaten. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse liefern allerdings keine Hinweise, dass die Therapie von zuvor unbehandelten Patienten schlechter vertragen wird, wenn Simeprevir zusätzlich zu einer Interferon-basierter Therapie gegeben wird (IQWiG, 2014a). Im Vergleich zu anderen Tripel-Therapien (Telaprevir, PEG-Interferon α und Ribavirin) gibt es vielmehr den Hinweis auf eine bessere Verträglichkeit (IQWiG, 2014a; G-BA, 2014).

Kosten

| Wirkstoff | Behandlungsmodus* | Behandlungstage** | Therapiekosten*** |
|---|-----------------------|-------------------|--------------------|
| Simeprevir | 150 mg täglich | 84 | 28.078,59 € |
| + PEG-Interferon α-2a | 180 µg 1x wöchentlich | 24 | 6.724,60 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> |
| (GT1/4, therapienaive Patienten, therapieerfahrene <i>Relapser</i>) | | | 39.824,24 € |
| Simeprevir | 150 mg täglich | 84 | 28.078,59 € |
| + PEG-Interferon α-2a | 180 µg 1x wöchentlich | 48 | 13.449,20 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 336 | <u>10.042,10 €</u> |
| (GT1/4, therapieerfahrene <i>Non-Responder</i>) | | | 51.569,89 € |
| Simeprevir | 150 mg täglich | 84 | 28.078,59 € |
| + Sofosbuvir | 400 mg täglich | 84 | 59.998,38 € |
| (± Ribavirin) | 1.000 mg täglich | 84 | <u>2.510,53 €</u> |
| (GT1/4, unabhängig vom Behandlungsstatus, nur, wenn eine Interferontherapie nicht in Frage kommt) | | | 90.587,50 € |

*berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg. Angaben als Dosis für Erwachsene. Angaben beziehen sich auf die Tripel-Therapie. **Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert. Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall abhängig vom Genotyp des Virus, der Viruslast, dem virologischen Ansprechen, ob der Patient therapienaiv oder therapieerfahren (*Relapser*, *partieller Responder*, *Null-Responder*) ist und ob möglicherweise Koinfektionen (z.B. mit HIV) vorliegen. Eine längere Behandlungsdauer kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. ***Stand Lauer-Taxe 15.01.2015. Abbruchkriterien bei Patienten mit unzureichender Therapieantwort: Behandlungswoche 4 ≥ 25 IE HCV-RNA pro ml nachweisbar. Behandlungswoche 12 bzw. 24 HCV-RNA nachweisbar.

Handelspräparate (keine Generika, keine Reimporte) für die Berechnungsgrundlage: Olysio® (Simeprevir), Pegasys® (PEG-Interferon α-2a), Copegus® (Ribavirin), Sovaldi® (Sofosbuvir).

Tabelle 17: Therapiekosten von Simeprevir in den zugelassenen Indikationen (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen).

2.2.3 NS5A-Inhibitoren

2.2.3.1 Daclatasvir (Daklinza®, DCV)

Daclatasvir (Daklinza®, BMS) wird bei Erwachsenen in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C angewendet (BMS, 2014). Das Mittel kann – je nach Krankheitsstadium – als Erst- und Eskalationstherapie bei Infektion mit HCV Genotyp 1, 3 und 4 eingesetzt werden. Nach derzeitigem Zulassungsstatus werden in erster Linie andere direkt antiviral wirkende Mittel (Sofosbuvir, Ribavirin) als Kombinationspartner zusammen mit Daclatasvir eingesetzt (Stand November 2014). Tripel-Therapien kommen bei Infektionen mit HCV Genotyp 3 (Interferon-frei) und Genotyp 4 (Interferon-basiert) in Frage. Daclatasvir darf wegen der Gefahr sich leicht ausbildender Resistenzen nicht als Monotherapie angewendet werden (EMA, 2014g; BMS, 2014).

Daclatasvir ist ein selektiver Hemmstoff des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A). Dabei handelt es sich um ein multifunktionelles Protein, das als wesentlicher Bestandteil des HCV-Replikationskomplexes fungiert. Über diesen Weg hemmt Daclatasvir die virale RNA-Replikation wie auch die Viruszusammensetzung (*virus assembly*).

Die zugelassene Dosis liegt bei einmal täglich 60 mg Daclatasvir.

| Wirkstoff | Patientengruppen* | Behandlung/Behandlungsdauer | |
|-------------|---|--|---|
| | | Duale Therapie | Tripel-Therapie |
| Daclatasvir | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 oder 4 (ohne Zirrhose) | Daclatasvir + Sofosbuvir, 12 Wochen ¹ | - |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1 oder 4 (mit kompensierter Zirrhose) | Daclatasvir + Sofosbuvir, 24 Wochen ² | - |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 3 (mit kompensierter Zirrhose und/oder behandlererfahren) | - | Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin, 24 Wochen |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 4 | - | 24 Wochen Daclatasvir in Kombination mit 24-48 Wochen PEG-Interferon α + Ribavirin ³ |

*Für das 12-wöchige Behandlungsregime Daclatasvir + Sofosbuvir liegen nur Daten für therapienaive Patienten mit Genotyp-1-Infektion vor. Für Daclatasvir + Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin liegen Daten für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung (>/= F3) ohne Zirrhose vor. Die empfohlene Anwendung von Daclatasvir + Sofosbuvir bei Genotyp-4-Infektion beruht auf eine Extrapolation der Genotyp-1-Daten. Für das Regime von Daclatasvir + PEG-Interferon α + Ribavirin liegen Daten für behandlungsnaive Patienten vor.

¹Bei vorbehandelten Patienten, deren Therapie auch einen NS3/4A-Proteaseinhibitor beinhaltet, ist zu erwägen, die Behandlung auf 24 Wochen zu verlängern. ²Bei vorher unbehandelten Patienten mit Zirrhose und positiven Prognosefaktoren, wie IL28B-CC-Genotyp und/oder niedrige Ausgangsvirenlast, kann erwogen werden, die Behandlung auf 12 Wochen zu verkürzen. Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Lebererkrankung oder andere negativen Prognosefaktoren, wie Vorbehandlung, kann die zusätzliche Anwendung von Ribavirin erwogen werden. ³Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 erreicht, sollten alle drei Komponenten des Regimes insgesamt 24 Wochen angewendet werden. Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht, jedoch nicht in Woche 4 sowie in Woche 12, sollte Daclatasvir nach 24 Wochen abgesetzt werden, aber die Behandlung mit PEG-Interferon α und Ribavirin für eine Gesamtdauer von 48 Wochen weitergeführt werden.

Tabelle 18: Behandlungsschema für Daclatasvir nach Fachinformation (BMS, 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Die klinischen Erfahrungen zu Daclatasvir basieren vor allem auf den Erkenntnissen aus diversen Phase-II-Studien und einer bislang unveröffentlichten Phase III-Studie (EMA, 2014g). Direkte Vergleichsstudien zu anderen, direkt antiviral wirkenden Mitteln (Boceprevir, Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir) fehlen, was die Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes des NS5A-Hemmstoffes und vergleichende Aussagen zur virologischen Aktivität zu therapeutischen Alternativen erschwert.

Daclatasvir ist ausschließlich in Kombination mit anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen. Als alleiniges antivirales Mittel eingesetzt, besitzt Daclatasvir *In-vitro*-Untersuchungen zufolge aufgrund sich rasch ausbildender Punktmutationen und damit einhergehender Unempfindlichkeit eine niedrige Resistenzbarriere – insbesondere in Bezug auf Genotyp 1a (McPhee et al., 2014; Wong et al., 2013; Murakami et al., 2014). Bei HCV Genotyp 1b und 4 sinkt die Empfindlichkeit auf Daclatasvir nach Mutationen weniger stark (EMA, 2014g).

Daclatasvir ist zusammen mit Sofosbuvir bei chronischer Hepatitis C Genotyp 1 als Interferon-freies Regime zugelassen. In der hierfür durchgeführten Studie war nur knapp ein Fünftel des Patientenkollektivs mit anderen Protease-Inhibitoren vorbehandelt (Sulkowski et al., 2014a). Es wurde auf einen Behandlungsarm mit der derzeitigen Standardtherapie (bestehend aus (PEG-) Interferon α + Ribavirin und gegebenenfalls einem weiteren, direkt antiviral wirkenden Protease-Inhibitor wie Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir oder Sofosbuvir) verzichtet. Stattdessen wurde Daclatasvir + Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin als Vergleichstherapie untersucht, wobei sich die Ansprechraten durch den Ribavirin-Zusatz gegenüber der dualen Therapie nicht steigern ließen. Da bei der Ergebnisdarstellung neben den verschiedenen Therapie-Regimen auch die unterschiedlichen Genotypen berücksichtigt wurden, beruhen die gruppenspezifischen Ansprechraten lediglich auf geringen Patientenzahlen und sind dementsprechend mit Vorsicht zu interpretieren. Auf Basis vergleichsweise geringer Patientenzahlen ergeben sich also unter Daclatasvir hohe Heilungsraten von 95 %

und 100 % drei Monate nach Behandlungsende bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1, mit und ohne Vorbehandlung. Aussagen zur Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung lassen sich aus dieser Studie nicht ziehen.

Für eine 24-wöchige Daclatasvir-Behandlung bei nicht vorbehandelten Patienten findet sich bei Patienten mit HCV Genotyp 4 gegenüber der Standardtherapie aus PEG-Inferferon α und Ribavirin über 48 Wochen eine deutliche Überlegenheit in Bezug auf die Virusfreiheit 12 bzw. 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung (Hézode et al., 2014; EMA, 2014g). Im Vergleich zum Interferon-freien Behandlungsregime (Daclatasvir + Sofosbuvir) liegt im indirekten Vergleich das virologische Ansprechen der Tripel-Therapie aus Daclatasvir, PEG-Inferferon α und Ribavirin bei therapienativen Patienten mit HCV Genotyp 1 numerisch deutlich niedriger (Hézode et al., 2014; Sulkowski et al., 2014).

Das virologische Ansprechen einer Kombination aus Daclatasvir, PEG-Interferon α und Ribavirin über 12 bzw. 16 Wochen wurde an Patienten mit HCV Genotyp 2 und 3 in einer Phase-IIb-Studie im Vergleich zu PEG-Interferon α und Ribavirin über 24 Wochen geprüft (Dore et al., 2014). Die Heilungsraten 24 Wochen nach Behandlungsende zeigten gemäß den Festlegungen der Studie „Nicht-Unterlegenheit“ zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studie gibt Hinweise darauf, dass eine Tripel-Therapie mit Daclatasvir bei Genotyp 2 und 3 die Behandlungsdauer verkürzen könnte. Weitere – allerdings nur sehr begrenzte – Erkenntnisse zur Behandlung von HCV Genotyp 3 liegen für das Interferon-freie Behandlungsregime vor.

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) |
|---|--|--|------------|
| EMA (2014) | n _{ges} =125, davon ausge- wertet N=124 | PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) + DCV (24 BW) vs. | 82% |
| Assessment- Report Phase III | (GT4, therapienaiv) | PEG-INF α-2a + RBV (48 BW) + Placebo (24 BW) | 43% |
| ongoing, unpubliziert | | | |
| SVR 12 Wochen | | | |

BW = Behandlungswochen

¹mit und ohne Ribavirin. ²Patienten mit Genotyp 3 waren im Vergleich zu Patienten mit Genotyp 4 jünger (mittleres Alter 45 vs. 53 Jahren) und hatten häufiger eine Leberzirrhose (23% vs. 1%). ³Patienten mit früher virologischer Antwort (keine Plasma-HCV-RNA nachweisbar in Woche 4 und 12) beendeten die Therapie nach 24 Wochen.

Tabelle 19: (Zulassungs-) Relevante Studien zu Daclatasvir.

Signifikanzen (mindestens $p < 0,05$):

Sulkowski et al. (2014): Keine spezifischen statistischen Angaben für die verschiedenen Genotypen.

Hézode et al (2014): Weder in der Gesamtpopulation noch in der Subgruppen-Analyse waren die primären Endpunkte statistisch signifikant.

Dore et al. (2014): Primärer Endpunktes zeigt im Gesamtkollektiv gemäß den Vorannahmen der Autoren Nicht-Unterlegenheit zwischen Daclatasvir 20 mg bzw. 60 mg vs. Placebo.

EMA (2014): Keine spezifischen statistischen Angaben im Gesamtkollektiv.

Daclatasvir wurde Ende 2014 durch das IQWiG begutachtet. Aufgrund mangelnder Daten und methodischer Mängel konnte Daclatasvir in keinem der zugelassenen Indikationsgebiete ein Zusatznutzen attestiert werden (IQWiG, 2014c). Für Patienten mit HCV Genotyp 1 wurden vom Hersteller nur Daten für therapienaive Patienten ohne Zirrhose zur Zusatznutzenbewertung vorgelegt. Aufgrund fehlender Untersuchungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Telaprevir oder Boceprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin) handelte es sich bei den bereitgestellten Analysen zu diesem Genotyp um indirekte Vergleiche. Da methodische Anforderungen des IQWiG an indirekte Vergleiche im Dossier nicht erfüllt waren, wurde durch das IQWiG keine weiterführende Prüfung der Analyse vorgenommen. Für die Patientenkollektive vorbehandelter Patienten mit und ohne Zirrhose sowie Patienten mit HIV-Koinfektionen fehlten Daten zur Begutachtung, ebenso für Patienten mit HCV Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose bzw. vorbehandelte Patienten mit HCV Genotyp 3. Den Studiendaten zu Patienten mit HCV-Genotyp 4 bescheinigte das Institut hohes Verzerrungspotential aufgrund schwerwiegender Mängel bei der Studierendurchführung (EMA, 2014g), so dass eine Zusatznutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich war. Auf die hohen Erfolgsraten des Interferon-freien Therapie-Regimes ging das Institut aufgrund der festgelegten Vergleichstherapien nicht näher ein.

Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) empfiehlt derzeit Daclatasvir in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin nur noch eingeschränkt zur Behandlung von Patienten mit Genotyp 4. Die Interferon-freie Behandlungsoption Daclatasvir + Sofosbuvir \pm Ribavirin wird neben Simeprevir + Sofosbuvir \pm Ribavirin oder der Tripel-Therapie aus Sofosbuvir + PEG-Interferon α + Ribavirin als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Patienten mit HCV Genotyp 1 und 4 empfohlen (DGVS, 2015).

Die Autoren der Leitlinien-Ergänzung weisen darauf hin, dass die Bedeutung von präexistenten Mutanten im Bereich des NS5A-Proteins für ein Therapieversagen beim Einsatz von Daclatasvir nicht hinreichend untersucht wurde. Es wird mit einer Häufigkeit von 15 % präexistenter Mutanten

in diesem Bereich gerechnet, was möglicherweise mit einem etwas häufigeren virologischen Rückfall nach antiviraler Behandlung einhergeht (DGVS, 2015).

Bisherige Erfahrungen zur Verträglichkeit basieren auf den Daten von knapp 800 Behandelten über einen Zeitraum von maximal sechs Monaten. Am häufigsten traten Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit als UAW auf. Allergische Hauterscheinungen mit Juckreiz und Ausschlag sind ebenfalls beschrieben.

Für weitergehende vergleichende Aussagen zu den verschiedenen Behandlungsoptionen fehlen aussagekräftige Vergleichsstudien mit anderen direkt antiviralen Wirkstoffen. Auch Daten zur Langzeitverträglichkeit liegen nicht vor.

Kosten

| Wirkstoff | Behandlungsmodus* | Behandlungstage** | Therapiekosten*** |
|--|----------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Daclatasvir | 60 mg täglich | 84 | 39.975,75 € |
| + Sofosbuvir | 400 mg täglich | 84 | <u>59.998,38 €</u> |
| (GT1, therapienaive Patienten) | | | 99.974,13 € |
| Daclatasvir | 60 mg täglich | 168 | 79.951,50 € |
| + Sofosbuvir | 400 mg täglich | 168 | <u>119.996,76 €</u> |
| (GT1, therapieerfahrene Patienten) | | | 199.948,26 € |
| Daclatasvir | 60 mg täglich | 168 | 79.951,50 € |
| + Sofosbuvir | 400 mg täglich | 168 | 119.996,76 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> |
| (GT3) | | | 204.969,31 € |
| Daclatasvir | 60 mg täglich | 168 | 79.951,50 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 168 bzw. 336 | 5.021,05 € bzw. 10.042,10 € |
| + PEG-Interferon α-2a | 180 μ g 1x wöchentlich | 24 bzw. 48 | 6.724,60 € bzw. <u>13.449,20 €</u> |
| (GT4) | | | 103.442,80 € |

*berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg. Angaben als Dosis für Erwachsene. **Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert. Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall abhängig vom Genotyp des Virus, der Viruslast, dem virologischen Ansprechen, ob der Patient therapienaiv oder therapieerfahren (*Relapser*, partieller *Responder*, *Null-Responder*) ist und ob möglicherweise Koinfektionen (z.B. mit HIV) vorliegen. Eine längere Behandlungsdauer kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. ***Stand Lauer-Steuer 15.01.2015.

Handelspräparate (keine Generika, keine Reimporte) für die Berechnungsgrundlage: Olysio® (Simeprevir), Pegasys® (PEG-Interferon α -2a), Copegus® (Ribavirin), Sovaldi® (Sofosbuvir), Daklinza® (Daclatasvir).

Tabelle 20: Therapiekosten von Daclatasvir gemäß Dosierungsempfehlungen (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Patienten mit chronischer HCV Genotyp 1, 3 oder 4.

2.2.3.2 Ledipasvir (Harvoni®, LDV)

Ledipasvir besitzt seit dem 17. November 2014 in Deutschland als fixe Kombination zusammen mit Sofosbuvir (Harvoni®) eine Zulassung (Gilead, 2014). Das Mittel ist zur Erst- und Re-Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 und 4 mit und ohne Zirrhose zugelassen. Liegt eine schwere Lebererkrankung oder eine Lebertransplantation vor, kann die kombinierte Anwendung mit Ribavirin (Tripel-Therapie) eingesetzt werden. Dies gilt auch für Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 3, bei denen ein Therapieversuch bereits versagt hat. Die Wirksamkeit der Fixkombination bei den HCV-Genotypen 2, 5 und 6 wurde nicht untersucht.

Wie bei Daclatasvir handelt es sich bei Ledipasvir um einen Hemmstoff des viralen Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A), das eine entscheidende Rolle bei der Virusreplikation spielt.

Die fixe Kombination aus 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir wird einmal täglich verabreicht.

| Wirkstoff | Patienten- gruppen | Behandlung/Behandlungsdauer | |
|----------------------------|---|---|--|
| | | Duale Therapie | Tripel-Therapie |
| Ledipasvir + Sofosbuvir | Patienten mit cHC vom Genotyp 1,4, ohne Zirrhose | Ledipasvir + Sofosbuvir, 12 Wochen ¹ | |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1,4, mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir + Sofosbuvir, 24 Wochen ² | |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 1,4, mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation | | Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin, 24 Wochen |

| Wirkstoff | Patienten- gruppen | Behandlung/Behandlungsdauer | |
|-----------|---|-----------------------------|--|
| | | Duale Therapie | Tripel-Therapie |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 3, mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung | | Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin, 24 Wochen |

¹8 Wochen können bei therapie-naiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einer Viruslast < 6 Mio I.E./ml vor Behandlungsbeginn; 24 Wochen können bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht gezogen werden. ²12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

Tabelle 21: Behandlungsschema für Ledipasvir nach Fachinformation (Gilead, 2014).

Bereits seit Februar 2014 lag eine positive Stellungnahme der Europäischen Zulassungsbehörde zur kombinierten Anwendung von Ledipasvir (90 mg) zusammen mit dem NS5B-Polymerase Inhibitor Sofosbuvir (400 mg) vor (EMA, 2014d). Die Gutachter befürworteten damals die Fixkombination für den Einsatz bei Patienten mit sehr weit fortgeschrittener Lebererkrankung aufgrund einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1. In der Stellungnahme wird auf drei klinische Studien Bezug genommen: eine offene Phase-II-Studie (LONESTAR) und zwei offene Phase-III-Studien (ION-1 und ION-2). Mittlerweile liegt eine weitere Studienpublikation (ION-3) an einem therapie-naiven Kollektiv ohne Zirrhose vor (Stand Dezember 2014).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Ledipasvir ist das erste direkt antiviral wirkende Mittel, das zur Behandlung der chronischen Hepatitis C in klinischen Studien ausschließlich in (PEG-) Interferon-freien Kombinationstherapien getestet wurde. In den allesamt unverblindeten, klinischen Untersuchungen wurde die Fixkombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir mit und ohne Ribavirin sowohl an therapie-naiven wie auch an vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp 1, getestet. Unabhängig von der Ausprägung der Lebererkrankung (mit/ohne Zirrhose), den Polymorphismen beim Patientenkollektiv (IL28b-Genotyp) sowie dem vorangehenden Therapieversagen führte die Zweierkombination zu hohen Erfolgsraten (Afdahl et al., 2014a, ION-1; Afdahl et al., 2014b, ION-2; Lawitz et al., 2014a, LONESTAR). Möglicherweise gilt dies auch für Patienten mit vorbestehenden Resistenzen. Eine Kombination mit Ribavirin konnte die Erfolgsraten der Zweierkombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir nicht relevant steigern, führte aber vermehrt zu unerwünschten Wirkungen wie Anämie, Hyperbilirubinämie und Rash (EMA, 2014d). Die Dreierkombination wird aber als vertretbar angesehen, wenn eine weit fortgeschrittene Lebererkrankung vorliegt, bei der kein Therapieversagen in Kauf genommen werden kann (EMA, 2014d). Die jüngste Untersuchung gibt Hinweise darauf, dass zumindest bei therapie-naiven Patienten möglicherweise auch eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf acht Wochen denkbar ist, ohne dass die Erfolgsraten sinken. Dieser Befund bedarf unseres Erachtens aber einer Bestätigung in weiteren Untersuchungen und einer statistischen Absicherung (vgl. Kowdley et al., 2014a, ION-3).

Zu anderen HCV-Genotypen liegen derzeit nur unzureichende Daten vor. Die Zulassung für die Behandlung (schwerer) cHC-Infektionen mit den Genotypen 3 oder 4 beruht auf einer sehr begrenzten Anzahl von Patienten aus Phase-II-Studien bzw. aus noch laufenden Untersuchungen, die im Statement der EMA vom Februar 2014 keine Erwähnung finden. Für Patienten mit cHC Genotyp 2, 5 und 6 fehlen generell Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Die Verträglichkeit der Fixkombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir wird in den genannten klinischen Studien lediglich durch Erschöpfung und Kopf-

schmerzen beeinträchtigt. Wegen unerwünschter Wirkungen wurde die Behandlung mit der Fixkombination hier auch nur von weniger als 1 % der Behandelten vorzeitig abgesetzt (Gilead, 2014).

Die gemeinsame Anwendung der beiden Virostatika erfolgt in einer oral verfügbaren Applikationsform. Gegenüber den bisher geltenden Standardtherapien mit (PEG-) Interferonen, die parenteral verabreicht werden müssen, kann dies eine deutliche Vereinfachung der praktischen Handhabung der Therapie chronischer Hepatitiden des Genotyps 1 darstellen.

Das laufende Studienprogramm zu Ledipasvir umfasst drei weitere klinische Studien (SOLAR 1, SOLAR 2, SIRIUS) an Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung. Daten zu diesem Patientenkollektiv liegen derzeit nur in begrenztem Umfang vor (EMA, 2014d; Gilead, 2014).

Direkte Vergleichsstudien zum bisherigen Therapiestandard fehlen, ebenso direkte Vergleichsstudien zu therapeutisch ähnlichen Therapieoptionen wie z.B. einer Kombination aus Simeprevir und Sofosbuvir. Daher sind belastbare vergleichende Aussagen zu diesen Alternativen nicht möglich. Da auch Langzeitstudien fehlen, sind Fragen zu möglichen Resistenzentwicklungen bei breitem Einsatz der Fixkombination ebensowenig zufriedenstellend zu beantworten. In einer Untersuchung zum alleinigen Einsatz von Ledipasvir konnten jedenfalls nach kurzer Zeit Resistenzentwicklung festgestellt werden (Wong et al., 2013). Darüber hinaus war bei Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir und Sofosbuvir eine Selektion von HCV mit Mutationen im Nicht-Strukturproteins NS5A zu beobachten, die zu einer deutlichen Herabsetzung der Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir führt. Auch nach Behandlungsende scheinen sich die Mutationen nicht zurückzubilden.

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) |
|---|--|---|--|
| | | | GT1 |
| Afdahl et al. (2014a) (ION-1) | n _{ges} =870, davon ausgewertet N=865, (GT1, therapienaiv, davon N=729 ohne und N=136 mit Zirrhose) | LDV + SOF (Fix) vs. LDV + SOF + RBV (12 BW) vs. LDV + SOF (Fix) vs. LDV + SOF + RBV (24 BW) | 99% 97% 98% 99% |
| Phase III offen, multizentrisch SVR 12 Wochen | | | |
| Afdahl et al. (2014b) (ION-2) | n _{ges} =441, davon ausgewertet N=440; (GT1, therapienerfahren, davon N=352 ohne und N=88 mit Zirrhose) | LDV + SOF (Fix) vs. LDV + SOF + RBV (12 BW) vs. LDV + SOF (Fix) vs. LDV + SOF + RBV (24 BW) | 94% 96% 99% 99% |
| Phase III offen SVR 12 Wochen | | | |
| Kowdley et al. (2014b) (ION-3) | n _{ges} =647, davon ausgewertet N=647, (GT1, therapienaiv ohne Zirrhose) | LDV + SOF (Fix) vs. LDV + SOF + RBV (8 BW) vs. LDV + SOF (12 BW) | 94% 93% 95% |
| Phase III offen, multizentrisch SVR 12 Wochen | | | |
| Lawitz et al. (2014) (LONESTAR) | n _{ges} =100, davon ausgewertet N=100 | <u>Kohorte 1</u> LDV + SOF (8 BW) vs. LDV + SOF + RBV (8 BW) vs. LDV + SOF (12 BW) | 95% 100% 95% |
| Phase II unverblindet SVR 12 Wochen | Kohorte 1: N=60, GT1 ohne Zirrhose Kohorte 2: N=40, GT1 vorbehandelt und teilweise mit Zirrhose | <u>Kohorte 2</u> LDV + SOF (12 BW) LDV + SOF + RBV (12 BW) | 95% 95% 100% |

BW = Behandlungswochen

Tabelle 22: (Zulassungs-) Relevante Studien zu Ledipasvir

Signifikanz (p < 0,05):

Afdahl et al. (2014a): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant überlegen gegenüber dem angepassten historischen Vergleich (Behandlungsregime: Telaprevir/Boceprevir enthaltend; SVR = 60 %, p < 0,001).

Afdahl et al. (2014b): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant überlegen gegenüber dem angepassten historischen Vergleich (SVR = 25 %, p < 0,001).

Kowdley et al. (2014): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant überlegen gegenüber dem angepassten historischen Vergleich (Behandlungsregime: Telaprevir/Boceprevir enthaltend; SVR = 60 %, p < 0,001).

Lawitz et al. (2014): Keine statistische Angabe hinsichtlich des primären Endpunktes im Gesamtkollektiv.

Kosten

| Wirkstoff | Behandlungsmodus* | Behandlungstage** | Therapiekosten*** |
|---|---------------------------------|-------------------|---------------------|
| Ledipasvir + Sofosbuvir (GT1/4, ohne Zirrhose) | 90 mg täglich 400 mg täglich | 84 84 | 66.782,64 € |
| Ledipasvir + Sofosbuvir (GT1/4, mit kompensierter Zirrhose, mit dekompen- sierter Zirrhose, Leber- transplantation, GT3, mit Zirrhose oder <i>Relapser/Non- Responder</i>) | 90 mg täglich 400 mg täglich | 168 168 | 133.565,28 € |

*berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg. Angaben als Dosis für Erwachsene. **Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert. Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall abhängig vom Genotyp des Virus, der Viruslast, dem virologischen Ansprechen, ob der Patient therapie-naiv oder therapieerfahren (*Relapser*, partieller *Responder*, *Null-Responder*) ist und ob möglicherweise Koinfektionen (z.B. mit HIV) vorliegen. Eine längere Behandlungsdauer kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. ***Stand Lauer-Taxe 15.01.2015.

Handelspräparate (keine Generika, keine Reimporte) für die Berechnungsgrundlage: Fixkombination Harvoni® (Ledipasvir + Sofosbuvir).

Tabelle 23: Therapiekosten von Sofosbuvir und Ledipasvir (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Patienten mit chronischer HCV Genotyp 1, 3 oder 4.

2.2.4 Nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

2.2.4.1 Sofosbuvir (Sovaldi[®], SOF)

Sofosbuvir (Sovaldi[®], Gilead) wurde im Januar 2014 zugelassen und durchlief nach Boceprevir und Telaprevir als drittes Mittel zur Behandlung der Hepatitis C die frühe Nutzenbewertung im IQWiG. Das Mittel wird ausschließlich in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen angeboten (Gilead, 2014a) und kann sowohl zur Erst- wie auch zur Re-Therapie bei allen HCV-Genotypen zum Einsatz kommen.

Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Hemmer der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogon-Triphosphat mittels der NS5B-Polymerase in die HCV-RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt.

Die empfohlene Dosierung von Sofosbuvir liegt bei einmal täglich 400 mg.

| Wirkstoff | Patienten- gruppen | Behandlung/Behandlungsdauer | |
|------------|---|--|---|
| | | Duale Therapie | Tripel-Therapie |
| Sofosbuvir | Patienten mit cHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 | Sofosbuvir + Ribavirin, 24 Wochen ³ | Sofosbuvir + Ribavirin + PEG-Interferon α , 12 Wochen ^{1,2} |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 2 | Sofosbuvir + Ribavirin, 12 Wochen ² | - |
| | Patienten mit cHC vom Genotyp 3 | Sofosbuvir + Ribavirin, 24 Wochen | Sofosbuvir + Ribavirin + PEG-Interferon α , 12 Wochen ² |
| | Patienten mit cHC, die auf eine Lebertransplantation warten | Sofosbuvir + Ribavirin, bis zur Lebertransplantation | - |

¹Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sofosbuvir mit Ribavirin und PEG-Interferon α vor. ²Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigen Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z.B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-Interferon α und Ribavirin) assoziiert waren. ³Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit PEG-Interferon α ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber PEG-Interferon α haben

Tabelle 24: Behandlungsschema für Sofosbuvir nach Fachinformation (Gilead, 2014a).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Belege für die therapeutische Wirksamkeit von Sofosbuvir stammen hauptsächlich aus drei Phase-III- und zahlreichen Phase-II-Studien. Untersucht wurden therapienaive wie auch therapieerfahrene Patienten. Von allen neu zugelassenen Wirkstoffen gegen cHC zeigt Sofosbuvir die ausführlichste Beleglage bezüglich der verschiedenen HCV-Genotypen. Allerdings liegen auch für Sofosbuvir nur wenige Vergleichsstudien gegenüber den bisherigen Standardtherapien vor, wie sie durch den G-BA für die frühe Nutzenbewertung festgelegt wurden. So finden sich für cHC-Patienten mit oder ohne Vortherapie keine direkten Vergleichsstudien gegenüber der Tripel-Therapie bestehend aus PEG-Interferon α , Ribavirin und einem der vom IQWiG positiv bewerteten Protease-Inhibitoren Telaprevir bzw. Boceprevir (Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß nicht quantifizierbar).

In den für die Zulassung relevanten Studien wurde Sofosbuvir in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin gegen die duale Therapie aus PEG-Interferon α und Ribavirin alleine geprüft oder es wurden Interferon-freie Behandlungsregime vergleichend untersucht. Mittlerweile liegen weitere randomisiert kontrollierte Studien vor, in denen Sofosbuvir auch in Kombination mit neuartigen direkt antiviral wirkenden Mitteln eingesetzt oder in Interferon-freien Kombinationstherapien gegen Standardtherapien verglichen wird. In diesen Untersuchungen kommt das Mittel zusammen mit Simeprevir (\pm Ribavirin), mit Daclatasvir (\pm Ribavirin) oder in einer Fixkombination mit Ledipasvir bei Patienten mit cHC vom Genotyp 1 zum Einsatz. Die klinischen Studien, die die Therapie dieser Kombinationen dokumentieren, werden samt ihrer Ergebnisse in den entsprechenden Abschnitten Simeprevir, Daclatasvir bzw. Ledipasvir besprochen.

Sofosbuvir zeigt sowohl in Kombination mit PEG-Interferon α + Ribavirin wie auch in der alleinigen Kombination mit Ribavirin bei HCV-Infektionen vom Genotyp 1-6 hohe Heilungsraten von meist über 90 % 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. Lediglich Infektionen mit GT3 bzw. Zirrhose scheinen mit SVR-Raten von ca. 80 % etwas schlechter auf die hier beschriebenen Therapieoptionen mit Sofosbuvir anzusprechen.

In einer aktuellen Publikation werden Ergebnisse zur Behandlung von Patienten mit cHC Genotyp 2 oder 3 mit Sofosbuvir in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin dargestellt. Die Studie war unverblindet und ohne Kontrollgruppe, eingeschlossen waren 47 Patienten. Die Heilungsraten 12 Wochen nach Ende der Behandlung waren hoch – unabhängig vom Leberzustand. Sie lagen bei Patienten mit Genotyp 2 ohne Zirrhose bei 100 % und mit Zirrhose bei 93 % der Patienten. Patienten mit Genotyp 3 zeigten SVR nach 12 Wochen von 83 % mit und ohne Zirrhose (Lawitz et al., 2014b). Es handelt sich allerdings um eine Phase-II-Studie mit geringer Teilnehmerzahl, so dass die gefundenen Heilungsraten erst in konfirmatorischen Phase-III-Studien bestätigt werden sollten.

Mittlerweile liegt auch eine metaanalytische Zusammenschau der Ergebnisse mit Lebensqualität-Instrumenten in den bisherigen klinischen Studien vor. In die Analyse flossen die Daten von 994 Patienten ein. Sie gibt Hinweise darauf, dass die Behandlung mit Interferon-freien, Sofosbuvir-basierten Regimen nur einen minimalen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten hat. Interferon-basierte Regime (+ Sofosbuvir) wirken sich dagegen tendenziell negativ auf die Lebensqualität der Anwender aus (Stepanova et al., 2014).

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | | |
|---|---|--|------------|------------|--------------------|---------------------------|
| | | | GT1 | GT4 | GT5/6 | GT1,4-6 _{gesamt} |
| Lawitz et al. (2013) (NEUTRINO) Phase III offen, einarmig SVR 12 Wochen | $n_{\text{ges}}=328$, davon ausgewertet N=327 (GT1, 4-6, therapienaiv ± Zirrhose) | SOF + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) Historischer Vergleich: PEG-INF α + RBV | 89% | 96% | ohne Angabe | 90% |
| | | | | | | 60% |
| | | | | GT2 | GT3 | GT2/3 _{gesamt} |
| Lawitz et al. (2013) (FISSION) Phase III offen, Nicht- Unterlegenheit SVR 12 Wochen | $n_{\text{ges}}=527$, davon ausgewertet N=496 (GT2 und 3, therapienaiv ± Zirrhose) | SOF + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) vs. PEG-INF α -2a + RBV (24 BW) | | 97% | 56% | 67% |
| | | | | 78% | 63% | 67% |
| Zeuzem et al. (2014c) (VALENCE) Phase III offen, multizentrisch SVR 12 Wochen | $n_{\text{ges}}=421$, davon ausgewertet N=419 (GT2, n=73, therapienaiv und therapieerfahren; GT3, n=261, therapieerfahren und therapienaiv (N=85 GT2/3 erhielten Placebo)) | SOF + RBV (12 BW) vs. SOF + RBV (24 BW) Placebo (beendet nach Protokolländerung aufgrund neuer Erkenntnisse) | | 93% | 27% | |
| | | | | | | 85% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | | |
|---|---|---|------------|------------|------------|-------------------------|
| | | | GT1 | GT2 | GT3 | GT2/3 _{gesamt} |
| Jacobson et al. (2013) (POSITRON) Phase II verblindet, multizentrisch SVR 12 Wochen | n _{ges} =280, davon ausgewertet N=275 (GT2/3 therapienaiv und therapieerfahren, INF-Behandlung wg. unterschiedlicher Gründe keine Therapieoption) | SOF + RBV (12 BW) | | 93% | 61% | 78% |
| | | Placebo | | | | 0% |
| | | | GT1 | GT2 | GT3 | GT2/3 _{gesamt} |
| Jacobson et al. (2013) (FUSION) Phase II verblindet, multizentrisch SVR 12 Wochen | n _{ges} =202, davon ausgewertet N=195 (GT2/3, therapieerfahren) | SOF + RBV (12 BW) + Placebo (4 BW) vs. | | 86% | 30% | 50% |
| | | SOF + RBV (16 BW) | | 94% | 62% | 73% |
| | | Historischer Vergleich | | | | 25% |
| | | | GT1 | | | |
| Osinusi et al. (2013) Phase II offen SVR 24 Wochen | n _{ges} =60, davon ausgewertet <u>Teil 1:</u> N=10 (GT1, therapienaiv, im Anfangsstadium befindliche bis moderate Fibrosis, <i>proof of concept</i>) <u>Teil 2:</u> N=50 (GT1, therapienaiv, alle Stadien der Fibrosis) | SOF + RBV (gewichtsangepasst) (24 BW) | 90% | | | |
| | | SOF + RBV (gewichtsangepasst) (24 BW) vs. | 68% | | | |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|---|--|---|--|------------|-------------|
| | | SOF + RBV (niedrigdosiert, 600mg) (24 BW) | 48% | | |
| | | | GT1 | GT4 | GT6 |
| Kowdely et al. (2013) (ATOMIC) Phase II offen SVR 24 Wochen | $n_{\text{ges}}=332$; davon ausgewertet N=332, (Kohorte A: n=52, Kohorte B: n=125, Kohorte C: n=155 (GT1,4,6, therapienaiv)) | Kohorte A: SOF + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) vs. Kohorte B: SOF + PEG-INF α -2a + RBV (24 BW) vs. Kohorte C: SOF + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) + anschließend SOF allein (12 BW) oder SOF + RBV (12 BW) | 89% 89% 87% | 82% | 100% |
| | | | GT1 | GT2/3 | |
| Lawitz et al. (2013) Phase II Kohorte 1: verblindet Kohorte 2: offen, nicht randomisiert SVR 12 + 24 Wochen | Kohorte 1: $n_{\text{gesamt}}=122$, davon ausgewertet N=121 (GT1, therapienaiv) Kohorte 2: $n_{\text{gesamt}}=25$, davon ausgewertet N=25 (GT2 und 3, therapienaiv) | SOF 200mg (12 BW) + PEG-INF α -2a + RBV vs. SOF 400mg + PEG-INF α -2a + RBV (12 BW) vs. Placebo (12 BW) + PEG-INF α + RBV (12 BW bzw. 36BW) SOF 400mg + RBV (12 BW) | 90% (SVR 12)/ 85% (SVR24) 91% (SVR 12)/ 89% (SVR24) 58% (SVR 12 bzw. 24) 92% (SVR 12 bzw. 24) | | |

BW = Behandlungswochen

Tabelle 25: (Zulassungs-) Relevante Studien zu Sofosbuvir.

Signifikanz (mindestens $p < 0,05$):

Lawitz et al. (2013): 1) NEUTRINO: Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant überlegen gegenüber dem historischen Vergleich. 2) FISSION: Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv zeigt gemäß den Vorannahmen der Autoren Nicht-Unterlegenheit zwischen den Behandlungsgruppen.

Zeuzem et al. (2014): Keine statistische Angabe hinsichtlich des primären Endpunktes im Gesamtkollektiv. Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde das Studienprotokoll während der Studiendurchführung geändert und der ursprünglich definierte primäre Endpunkt wurde verlassen.

Jacobson et al. (2013): 1) POSITRON: Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant höher im Vergleich zu Placebo. 2) FUSION: Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv signifikant höher im Vergleich zur historischen Kontrolle. Sekundärer Endpunkt signifikant (Vergleich 16 BW vs. 12 BW).

Osinusi et al. (2013): Kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Ribavirin-Dosis (gewichtsbasierend vs. niedrig dosiert).

Kowdely et al. (2013): Kein signifikanter Unterschied unter den jeweiligen Kohorten bezogen auf den primären Endpunkt im Gesamtkollektiv.

Lawitz et al. (2013): Keine statistische Angabe hinsichtlich des primären Endpunktes (Sicherheit, Verträglichkeit). Sekundärer Endpunkt vergl. Sofosbuvir vs. Placebo für beide Dosierungen signifikant.

Als Grundlage für die Dossierbewertung durch das IQWiG wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 und Zirrhose, bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 2 bis 6 sowie bei Patienten mit cHC und HIV-Koinfektionen eine duale Therapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin durch den Gemeinsamen Bundesausschuss definiert. Bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose und solchen mit Therapieerfahrung unabhängig vom Zustand der Leber, wurde als Vergleichstherapie auch eine Tripel-Therapie bestehend aus PEG-Interferon α , Ribavirin und einem Protease-Hemmstoff (Telaprevir oder Boceprevir) akzeptiert.

Das IQWiG bescheinigte aufgrund inadäquater Vorgehensweise bei der Gutachtererstellung auf Seiten des Herstellers Sofosbuvir keinen Zusatznutzen für die Genotypen 1 bzw. 3-6. Eine positive Nutzenbewertung für Sofosbuvir liegt lediglich für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 2 vor, wobei das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar ist, da lediglich Daten zum Surrogatendpunkt *SVR 24* und nicht zum patientenrelevanten Endpunkt *hepatozelluläres Karzinom* vorliegen. Bei der Begutachtung wurden für Sofosbuvir weder eine verbesserte Lebensqualität noch eine bessere Verträglichkeit gegenüber der angemessenen Vergleichstherapie festgestellt (IQWiG, 2014d). Auch für therapieerfahrene Patienten mit cHC Genotyp 2 wird kein Zusatznutzen festgestellt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss nach Diskussion des IQWiG-Dossiers, in einigen Feldern über die Empfehlung des Institutes

hinausgehen. So stellte er einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen für eine Sofosbuvir-basierte Tripel-Therapie im Vergleich zur Boceprevir- oder Telaprevir-basierten Tripel-Therapie bzw. zur dualen Therapie bei therapienaiven Patienten mit HCV Genotyp 1 ohne bzw. mit Zirrhose fest (mit Bezug auf NEUTRINO). Bei therapienaiven Patienten mit HCV-Infektionen Genotyp 2 wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination aus Sofosbuvir + Ribavirin gegenüber der angemessenen Vergleichstherapie gesehen (mit Bezug auf FISSION). In diesem Kollektiv ergibt sich bei Therapieerfahrung lediglich ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen (mit Bezug auf FUSION, VALENCE). Ebenfalls einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen wird für die Kombination mit Ribavirin gegenüber PEG-Interferon α + Ribavirin bei Patienten mit CHC Genotyp 3 (mit Bezug auf VALENCE) bzw. bei Patienten mit HIV-Koinfektion (mit Bezug auf PHOTON) gesehen (G-BA, 2014a).

Sofosbuvir wurde in Kombination mit der Standardtherapie bestehend aus Ribavirin und PEG-Interferon α eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil der Tripel-Behandlung mit Sofosbuvir entsprach in Art und Häufigkeit dem des dualen Einsatzes von Ribavirin und PEG-Interferon α . Am häufigsten wurden als unerwünschte Wirkungen Erschöpfung, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schlaflosigkeit beobachtet (Lawitz et al., 2013). Spezifische unerwünschte Wirkungen von Sofosbuvir sind in den klinischen Studien nicht erkennbar.

Nach der frühen Nutzenbewertung lassen sich aus den derzeit vorliegenden Studiendaten keine eindeutigen Aussagen zu einem verbesserten Nebenwirkungsprofil von Sofosbuvir-basierten Therapien gegenüber der Standardtherapie (einschließlich PEG-Interferon α) ableiten, einen Vorteil bei schweren unerwünschten Wirkungen oder der Häufigkeit eines Therapieabbruchs gab es nicht. Das Interaktionspotential von Sofosbuvir scheint geringer ausgeprägt als bei Protease-Inhibitoren wie Telaprevir oder Boceprevir. Als Substrat von P-Glucoprotein müssen aber mögliche Interaktionen beispielsweise mit Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Pheno-barbital beachtet werden.

Kosten

| Wirkstoff | Behandlungsmodus* | Behandlungstage** | Therapiekosten*** |
|--|----------------------------|-------------------|--|
| Sofosbuvir | 400 mg täglich | 84 | 59.998,38 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 84 | 2.510,53 € |
| + PEG-Interferon α-2a (GT1, 3-6) ²⁾ | 180 μ g 1x wöchentlich | 12 | <u>3.362,30 €</u> 65.871,21 € |
| Sofosbuvir ¹⁾ | 400 mg täglich | 84 | 59.998,38 € |
| + Ribavirin ²⁾ | 1.000 mg täglich | 84 | <u>2.510,53 €</u> 62.508,91 € |
| Sofosbuvir | 400 mg täglich | 168 | 119.996,76 € |
| + Ribavirin | 1.000 mg täglich | 168 | <u>5.021,05 €</u> 125.017,81 € |
| (GT3) | | | |

*berechnet auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 72 kg. Angaben als Dosis für Erwachsene.

**Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert. Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall abhängig vom Genotyp des Virus, der Viruslast, dem virologischen Ansprechen, ob der Patient therapie-naiv oder therapieerfahren (*Relapser*, partieller *Responder*, *Null-Responder*) ist und ob möglicherweise Koinfektionen (z.B. mit HIV) vorliegen. Eine längere Behandlungsdauer kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

***Stand Lauer-Taxe 15.01.2015.

¹⁾positive frühe Nutzenbewertung. ²⁾Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern. Dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigen Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z.B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-*Non-CC*-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-Interferon α und Ribavirin) assoziiert waren.

Handelspräparate (keine Generika, keine Reimporte) für die Berechnungsgrundlage: Pegasys® (PEG-Interferon α -2a), Copegus® (Ribavirin), Sovaldi® (Sofosbuvir).

Tabelle 26: Therapiekosten von Sofosbuvir (ohne Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen). Patienten mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1-6.

2.3 Aktuell zugelassene Medikamente

2.3.1 Fixkombination aus NSA5-Inhibitor und Protease-Inhibitor (Viekirax®)

2.3.1.1 Ombitasvir (OMV) + Paritaprevir (PRV) + Ritonavir (RTV)

Wie Daclatasvir und Ledipasvir wirkt Ombitasvir als Hemmstoff des viralen Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A). Das Phosphoprotein NS5A spielt eine wichtige Rolle bei der Virus-Replikation und bei der intrazellulären Virusassemblierung.

Paritaprevir (ABT-450) ist ein HCV-Proteaseinhibitor. Das Mittel bindet an den NS3/4A Proteasekomplex und hemmt so die NS3-Serinprotease, die eine wichtige Rolle bei der Virusvermehrung spielt. Um die Verfügbarkeit von Paritaprevir zu erhöhen, wird der Wirkstoff mit Ritonavir, einem starken CYP3A4-Hemmstoff, kombiniert. Durch die gemeinsame Gabe wird eine einmal tägliche Verabreichung ermöglicht (Ferenci et al., 2014).

Die gemeinsame Anwendung von Ombitasvir und Paritaprevir in Kombination mit Ritonavir (ABT-450/r) wurde als Fixkombination (Viekirax®, abbvie) Mitte Januar 2015 durch die Europäische Zulassungsbehörde EMA sowohl in Europa als auch in Deutschland zugelassen. Bereits seit 20. November 2014 liegt eine positive Stellungnahme der europäischen Zulassungsbehörde EMA für das Kombinationsarzneimittel vor (EMA, 2014c). Viekirax® wird gemeinsam mit Dasabuvir (Exviera®), einem neuartigen und ebenfalls zum 16.01.2015 europaweit zugelassenen Polymeraseinhibitor (siehe 2.3.2), eingesetzt. In beiden Fällen handelt es sich um ein beschleunigtes EMA-Bewertungsverfahren, das insbesondere in den Krankheitsfeldern zum Einsatz kommt, für die bislang keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Ein ausführlicher *Assessment*-Report ist durch die Zulassungsbehörde zurzeit noch nicht veröffentlicht (Stand 28.01.2015). Viekirax® blockiert hoch effektiv und über verschiedene Targets die Virusreplikation von HCV in der Wirtszelle.

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Ombitasvir (12,5 mg) in Kombination mit Paritaprevir (75 mg) + Ritonavir (50 mg) wurde in insgesamt sechs randomisiert kontrollierten Untersuchungen als antivirale Therapiestrategie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C erprobt. In den Studien kamen ausschließlich Interferon-freie Behandlungsregime zum Einsatz und die Fixkombination wurde zusätzlich mit dem direkt antiviral wirkenden Dasabuvir kombiniert. Dasabuvir ist der erste Vertreter nicht-nukleosidischer Polymeraseinhibitoren. Untersucht wurden therapienaive wie auch (standard-) therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung PEG-Interferon α + Ribavirin, keine Tripel-Therapie). In keiner Studie gab es eine Vergleichsgruppe mit der bisherigen dualen oder Tripel-Standardtherapie aus PEG-Interferon + Ribavirin resp. PEG-Interferon α + Ribavirin + Telaprevir bzw. Boceprevir. Diese Therapien sind derzeit vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die frühe Nutzenbewertung als angemessene Vergleichsbehandlungen bei chronischer Hepatitis C Genotyp 1 definiert. Da entsprechende Daten fehlen, ist eine Aussage zur therapeutischen Wirksamkeit der Viererkombination bestehend aus Ombitasvir, Paritaprevir + Ritonavir und Dasabuvir im Vergleich zu den derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nur eingeschränkt möglich.

Das Therapie-Regime aus vier antiviral wirkenden Mitteln erweist sich in einem unbehandelten Patientenkollektiv, bei *Relapsen* und bei Personen mit cHC mit partiellem wie auch mit *Non-Response* als hocheffektiv. Allerdings beruhen diese Aussagen lediglich auf Vergleichsuntersuchungen mit historischen Kontrollen. Vergleichende Aussagen auf Grundlage derartiger Untersuchungen sind mit Unsicherheiten verbunden.

Die Kombination mit Ribavirin scheint die Ansprechraten bei Patienten mit Genotyp 1a-Infektion zu erhöhen (Ferenci et al., 2014). Demgegenüber scheint eine Verlängerung der Behandlungsdauer von 12 auf 24 Wochen die Heilungsraten in den untersuchten Patientenkollektiven nicht relevant zu erhöhen (Andreone et al., 2014; Poordad et al., 2014b). Nach logistischer Regression scheinen weder Alter, Geschlecht, Ethnie, IL28B-Genotyp, Fibrosestatus noch Viruslast zu Behandlungsbeginn einen Einfluss auf die virale Therapieantwort 12 Wochen nach Behandlungsbeginn zu haben

(Ferenci et al., 2004; Feld et al., 2014). Demgegenüber scheinen eine Infektion mit Genotyp 1a oder ein *Non-Response* auf PEG-Interferon α + Ribavirin-Vorbehandlung in der Vorgeschichte die Heilungsraten zu senken. Ob ebenso hohe Heilungsraten auch bei schwer zu behandelnden Patientenkollektiven erreicht werden können, z.B. bei Patienten mit zusätzlicher HIV-Infektion oder bei Patienten mit Lebertransplantationen, ist unklar. Hierzu fehlen aussagekräftige Daten aus kontrollierten Studien. Erste Hinweise aus unkontrollierten Beobachtungen lassen aber auch hier beachtliche Erfolgsraten vermuten (Kwo et al., 2014).

Als häufig berichtete unerwünschte Wirkungen unter der Kombinationstherapie aus Ombitasvir, Paritaprevir, Dasabuvir und Ribavirin sind Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit zu vermerken.

2.3.2 Nicht-nukleosidische Polymerase-Inhibitoren

2.3.2.1 Dasabuvir (Exviera[®], DSV)

Dasabuvir (Exviera[®]) ist der erste nicht-nukleosidische Polymerase-Inhibitor, welcher durch Hemmung des viralen Enzyms RNA-abhängige RNA-Polymerase NS5B die Virusvermehrung unterbindet (EMA, 2014f). Bereits seit dem 20. November 2014 liegt eine positive Beurteilung des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde vor. Die Ausschussmitglieder befürworteten die Erteilung einer Zulassung für den neuen Wirkstoff zur Behandlung der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1a/1b mit und ohne Zirrhose nur im Rahmen einer Kombinationstherapie. Der kombinierte Einsatz von Dasabuvir mit anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln wird insbesondere wegen der Möglichkeit der Viruseradikation von HVC Genotyp 1a/1b empfohlen (EMA, 2014f). Dasabuvir wurde im Rahmen eines beschleunigten EMA-Bewertungsverfahrens begutachtet, das insbesondere in den Krankheitsfeldern zum Einsatz kommt, für die bislang keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Am 15. Januar 2015 wurde Dasabuvir nun europaweit durch die Europäische Zulassungsbehörde zugelassen, ein

ausführlicher *Assessment-Report* ist bislang aber noch nicht veröffentlicht worden (Stand 28. Januar 2015).

Evidenz zum Nutzen und Schaden

Klinische Erfahrungen zu Dasabuvir liegen in erster Linie aus einer Phase-IIb- und fünf Phase-III-Studien vor, in denen das Mittel mit anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln kombiniert zum Einsatz kam. Untersucht wurde die Wirksamkeit verschieden kombinierter Behandlungsregime lediglich auf HCV-Infektionen Genotyp 1a und 1b. In den klinischen Studien wurden nur Interferon-freie Behandlungsregime erprobt. Als Kombinationspartner fungierte eine neuartige Dreierkombination aus dem Polymerase-NS5B-Inhibitor Dasabuvir, dem HCV-Protease-Inhibitor Paritaprevir (ABT-450) in Kombination mit Ritonavir (ABT-450/r) sowie dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir mit und ohne Ribavirin. Sowohl in den Studien an therapienaiven wie auch an (standard-) therapieerfahrenen Patienten (vorherige Behandlung PEG-Interferon α + Ribavirin, keine Tripel-Therapie) fehlt eine Vergleichsgruppe mit der derzeitigen Standardtherapie aus PEG-Interferon α + Ribavirin resp. PEG-Interferon α + Ribavirin + Telaprevir bzw. Boceprevir. Die Effekte der Studienmedikation werden allenfalls in historischen Vergleichen mit der Standardtherapie dargestellt. Valide Aussagen im Vergleich zu bisherigen Therapie-Regimen sind auf Grundlage der derzeit vorliegenden Untersuchungen somit nicht möglich.

In allen Studien erweist sich das kombinierte Interferon-freie Therapie-Regime sowohl bei therapienaiven wie auch bei therapieerfahrenen Patienten mit *Relapse*, partiellem Ansprechen oder *Non-Response* als hocheffektiv.

Unter der Kombinationstherapie waren die häufigsten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit. Die Beobachtungen sind allerdings begrenzt: In die klinischen Studien waren weniger als 3.000 Patienten eingeschlossen und die Kombination wurde maximal über 24 Wochen verabreicht.

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|---|--|---|--------------|--------------|--------------------------------|
| | | | GT1a | GT1b | GT1 _{gesamt} |
| Feld et al. (2014) (SAPHIRE-I) Phase III doppelblind, multizentrisch SVR 12 Wochen | n _{ges} =636, davon ausgewertet N=631, (GT1a und GT1b, therapienaiv, ohne Zirrhose) N=473 mit aktivem Regime | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV + RBV (12 BW) | 95,3% | 98,0% | 96,2% |
| | | Placebo Historischer Vergleich: TVR + PEG-INF α + RBV | | | 78% |
| Zeuzem et al. (2014) (SAPHIRE-II) Phase III doppelblind, multizentrisch SVR 12 Wochen | n _{ges} =395, davon ausgewertet N=394 (GT1a und GT1b, therapieerfahrene Patienten mit Relapse, partielltem Ansprechen oder Non-Response, ohne Zirrhose) N=297 mit aktivem Regime | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV + RBV (12 BW)* | 96,0% | 96,7% | 96,3% |
| | | Placebo Historischer Vergleich: TVR + PEG-INF α + RBV | | | 65% |
| Poodad et al. (2014) (TURQUOISE-II) Phase III offen SVR 12 Wochen | n _{ges} =381, davon ausgewertet N=380 (GT1a und GT1b, therapienaive und therapieerfahrene Patienten, mit Zirrhose (<i>Metavir-Score</i> 3,4)) | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV + RBV (12 BW)** (N=208) vs. | 88,6% | 98,5% | 91,8% |
| | | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV + RBV (24 BW)*** (N=172) Historischer Vergleich: TVR + PEG-INF α + RBV | 94,2% | 100% | 95,9% 47% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|---|---|--|---------|------|-------------------------|
| | | | GT1a | GT1b | GT1 _{gesamt} |
| Andreone et al. (2014) (PEARL-II) Phase III offen, multizentrisch SVR 12 Wochen | n _{ges} =187, davon ausgewertet N=179 ausgewertet, (GT1b, therapieerfahrene Patienten, ohne Zirrhose) | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV + RBV (12 BW) **** (N=88) vs. | | | 96,6% |
| | | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV (12 BW)***** (N=91) | | | 100%¹ |
| | | | | | |
| Ferenci et al. (2014) (PEARL-III) Phase III offen SVR 12 Wochen | n _{ges} =419, davon ausgewertet N=419 (GT1b, therapienaive Patienten, ohne Zirrhose) | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV + RBV (12 BW) (N=210) vs. | | | 99,5% |
| | | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV (12 BW) (N=209) | | | 99,0% |
| | | Historischer Vergleich: TVR + PEG-INF α + RBV | | | 80% |
| Ferenci et al. (2014) (PEARL-IV) Phase III offen SVR 12 Wochen | n _{ges} =305, davon ausgewertet N=305, (GT1a,therapienaive Patienten, ohne Zirrho- se) | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV + RBV (12 BW) (N=100) vs. | | | 97,0% |
| | | ABT-450/r + OMV (Fix) + DSV (12 BW) (N=205) | | | 90,2% |
| | | Historischer Vergleich: TVR + PEG-INF α + RBV | | | 72% |

| Studie | Patienten | Therapie | SVR (%) | | |
|--|---|--|---------|------------|-----------------------|
| | | | GT1a | GT1b | GT1 _{gesamt} |
| Kowdley et al. (2014b) Phase IIb offen, multizentrisch SVR 24 Wochen | n _{ges} =571, (GT1, ohne Zirrhose) N=438 therapie-naive Patienten | ABT-450/r + OMV + DSV + RBV (8 BW) (N=80) vs. | | | 88% |
| | | ABT-450/r + DSV + RBV (12 BW) (N=41) vs. | | | 83% |
| | ABT-450/r + OMV + RBV (12 BW) (N=79) vs. | | | 89% | |
| | ABT-450/r + OMV + DSV (12 BW) (N=79) vs. | | | 89% | |
| | ABT-450/r + OMV + DSV + RBV (12 BW) (N=79) vs. | | | 96% | |
| | ABT-450/r + OMV + DSV + RBV (24 BW) (N=80) | | | 91% | |
| | N=133 therapieerfahrene Patienten, <i>Non-Responder</i> | ABT-450/r + OMV + RBV (12 BW) (N=45) vs. | | | 89% |
| | | ABT-450/r + OMV + DSV + RBV (12 BW) (N=45) vs. | | | 93% |
| | ABT-450/r + OMV + DSV + RBV (24 BW) (N=43) | | | 95% | |

BW = Behandlungswochen

DSV = Dasabuvir, OMV = Ombitasvir, TVR = Telaprevir, ABT-450/r = Paritaprevir+ Ritonavir.

*SVR bei Patienten mit *Relapse* = 95,3 %, SVR bei Patienten mit partiellem Ansprechen = 100 %, SVR bei Patienten mit Null-Response = 95,2 %. ** SVR bei Patienten mit *Relapse* = 96,6 %, SVR bei Patienten mit partiellem Ansprechen = 94,4 %, SVR bei Patienten mit Null-Response = 86,7 %. ***SVR bei Patienten mit *Relapse* = 100 %, SVR bei Patienten mit partiellem Ansprechen = 96 %, SVR bei Patienten mit Null-Response = 93,5 %. **** SVR bei Patienten mit *Relapse* = 100 %, SVR bei Patienten mit partiellem Ansprechen = 100 %, SVR bei Patienten mit Null-Response = 100 %).

Tabelle 27: (Zulassungs-) Relevante Studien zur Fixkombination aus Ombitasvir und Paritaprevir in Kombination mit anderen direkt antiviral wirkenden Mitteln.

Signifikanzen (mindestens $p < 0,05$):

Feld et al. (2014): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv gemäß den Festlegungen der Studienautoren nicht unterlegen und überlegen gegenüber dem historischen Vergleich (Patientenkollektiv des historischen Vergleiches: therapienaive Patienten mit GT1 ohne Zirrhose; Behandlungsregime: Telaprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin).

Zeuzem et al. (2014): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv gemäß den Festlegungen der Studienautoren nicht unterlegen und überlegen gegenüber dem historischen Vergleich (Patientenkollektiv des historischen Vergleiches: therapieerfahrene Patienten mit GT1 ohne Zirrhose; Behandlungsregime: Telaprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin).

Poordad et al. (2014): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv gemäß den Festlegungen der Studienautoren nicht unterlegen und überlegen gegenüber dem historischen Vergleich (Patientenkollektiv des historischen Vergleiches: therapieerfahrene Patienten mit GT 1 mit Zirrhose; Behandlungsregime: Telaprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin). Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,09$).

Andreone et al. (2014): Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv nicht unterlegen und überlegen gegenüber dem historischen Vergleich (Patientenkollektiv des historischen Vergleiches: therapieerfahrene Patienten mit GT1b ohne Zirrhose; Behandlungsregime: Telaprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin).

Ferenci et al. (2014) (PEARL-III)/IV: Primärer Endpunkt im Gesamtkollektiv nicht unterlegen und überlegen gegenüber dem historischen Vergleich (Patientenkollektiv des historischen Vergleiches: therapienaive Patienten mit GT1a/b ohne Zirrhose; Behandlungsregime: Telaprevir + PEG-Interferon α + Ribavirin).

Kowdley et al. (2014b): Therapienaive Patienten: 1) Behandlungsdauer: kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Behandlungsdauer (8, 12 oder 24 Wochen) bei gleichem Therapie-Regime, 2) kein signifikanter Unterschied ob Gabe von zwei oder drei DAA bei gleicher Behandlungsdauer sowie 3) kein signifikanter Unterschied ob Gabe von Ribavirin oder Verzicht des Wirkstoffes. Keine spezifischen statistischen Angaben für *Non-Responder*.

2.4 Zusammenfassende Darstellung der verschiedenen Therapie- regime für die Behandlung der chronischen Hepatitis C

WICHTIGE HINWEISE zum Verständnis der Tabellen:

- Therapieerfahrene Patienten werden nicht unterschieden in *Relapser*, *Non-/Null-Responder* bzw. *partielle Responder*.
- Bei der Angabe „mit Zirrhose“ findet keine differenzierte Betrachtung (kompensiert, dekomensiert, Zirrhose-Stadium) statt.
- Die Angabe der Behandlungsdauer gilt nur als Richtwert.
- Die Behandlungsdauer ist im Einzelfall u.a. abhängig von der Viruslast, dem virologischen Ansprechen sowie möglicherweise von Koinfektionen.
- Bei Vorliegen einer schlechten Prognose wird auf das längere Therapieintervall zurückgegriffen.
- Die SVR-Angabe ist nur ein Richtwert. Numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen sind aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns sowie andersartiger Patientenkollektive nur bedingt vergleichbar und statistisch nicht abgesichert. Außerdem wurden die Studienteilnehmer teilweise anders behandelt als es die Fachinformation vorsieht.

Genotyp 1

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulassung | Zusatznutzen nach G-BA |
|--------------------------------|--------------|----------|------------------|----------|---|-----------|---|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| PEG-INF α + RBV | 24-48 BW | 24-48 BW | 48-72 BW | 48-72 BW | 42-52 % ¹ | + | ZVT 1 |
| BOC + PEG-INF α + RBV* | 48 BW | 28-48 BW | 48 BW | 48 BW | 36-75 % ² | + | ZVT 2 |
| TVR + PEG-INF α + RBV** | 48 BW | 24-48 BW | 48 BW | 24-48 BW | 29-92 % ³ | + | ZVT 3 |
| SIM + PEG-INF α + RBV | 24-48 BW | 24-48 BW | 48 BW | 48 BW | 77-80 % ⁴ | + | Vergleich ZVT 1: Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen für TN mit und ohne ZH, TE (Relapse) |
| | | | | | 54 % ⁴ (kein Unterschied zur ZVT) | | Vergleich ZVT 2, 3: Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen bei TE (Non-Response). (Verträglichkeit) |
| | | | | | 57-87 % ⁴ | | Vergleich ZVT 1: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TN (ohne ZH) und TE (Relapse, ohne ZH) mit cHC/HIV-Koinfektion (Verträglichkeit) |
| | | | | | - | | Vergleich ZVT 1: Zusatznutzen nicht belegt für TN (mit ZH) und TE (vorherige Non-Responder mit /ohne ZH; Relapse mit ZH) mit cHC/HIV-Koinfektion |

Genotyp 1

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulassung | Zusatznutzen nach G-BA |
|------------------------------|--------------|---------|------------------|----------------|-----------------------|-----------|--|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| DCV + SOF (+RBV) | 12-24 BW | 12 BW | 24 BW | 12-24 BW | 95-100 % ⁵ | + | Vergleich ZVT 2, 3: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TN ohne ZH (Verträglichkeit) Vergleich ZVT 1: Zusatznutzen nicht belegt für TN mit ZH Vergleich ZVT 1,2,3: Zusatznutzen nicht belegt für TE |
| SOF + PEG-INF α + RBV | 12 BW | 12 BW | - ⁶ | - ⁶ | 90 % ⁴ | + | Vergleich ZVT 2/3: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TN mit und ohne Zirrhose sowie für TN und TE mit cHC/HIV-Koinfektion (Verträglichkeit) |
| | | | | | 76 % ⁴ | | Zusatznutzen nicht belegt für TE |

Genotyp 1

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulassung | Zusatznutzen nach G-BA |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------|---|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| SOF + LDV (Fix) | 12-24 BW | 8-12 BW | 12-24 BW | 12-24 BW | 94-100 % ⁷ | + | G-BA- Beschluss wird erwartet (Ende Mai 2015), bislang nur folgende Bewertung durch das IQWiG: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für TN ohne ZH Zusatznutzen nicht belegt für TN mit ZH Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für TE Zusatznutzen nicht belegt für Patienten mit cHC/HIV-Koinfektion Zusatznutzen nicht belegt für Patienten mit ZH |
| OMV + PRV + RTV (Fix) + DSV + RBV | 12 BW ⁸ | 12 BW ⁹ | 12 BW ⁸ | 12 BW ⁹ | 94-100 % ¹⁰ | + | Verfahren nach § 35a SGB V begonnen |
| SOF + SMV ± RBV | (12 BW) ¹¹ | (12 BW) ¹¹ | (12 BW) ¹¹ | (12 BW) ¹¹ | > 90 % ¹¹ | + | Keine Zusatznutzenbewertung |

BW = Behandlungswochen. ZH = Zirrhose. TN = Therapienaive. TE = Therapieerfahrene (i.d.R. (PEG-) Interferon α \pm Ribavirin). ZVT = Zweckmäßige Vergleichstherapie (xx BW) = bei in Klammern stehenden Behandlungswochen ist die Therapie laut Addendum der DGVS nur mit Einschränkung zu empfehlen.

Tabelle 28: Übersicht verschiedener Therapieregime für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 nach Früher Nutzenbewertung und Empfehlung der aktuellen DGVS-Leitlinie (DGVS Addendum, 2015).

*Startphase (*Lead-in*) bestehend aus PEG-Interferon α plus Ribavirin über vier Wochen und anschließend Fortsetzung mit PEG-Interferon α + Ribavirin + Boceprevir über 24 bis 44 Wochen.

**Die Gabe von Telaprevir in der Tripel-Therapie erfolgt nur in den ersten 12 Wochen, danach wird die Behandlung über 12 oder 36 Wochen mit einer dualer Therapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin fortgesetzt.

¹Hadziyannis et al., 2004. ²Kwo et al., 2010 (SPRINT-1). ³Zeuzem et al., 2011 (REALIZE), Sherman et al., 2011 (ILLUMINATE). ⁴SVR-Raten stammen aus den entsprechenden G-BA-Beschlüssen bzw. IQWiG-Bewertungen. ⁵Sulkowski et al., 2014. ⁶Afdahl et al. 2014a (ION-1); Afdahl et al., 2014b (ION-2); Kowdley et al., 2014b (ION-3); Lawitz et al., 2014 (LONESTAR). ⁸Bei Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen (Fachinformation Viekirax®, Stand der Information: Januar 2015). ⁹Für Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion. Für Patienten mit einer HCV-Subtyp-1b-Infektion ohne Zirrhose kann auf eine Komedikation mit Ribavirin verzichtet werden (Fachinformation Viekirax®, Stand der Information: Januar 2015). ¹⁰Poordad et al., 2014 (TURQUOISE II); Andreone et al., 2014 (PEARL-II). ¹¹Laut Addendum der DGVS (2015) nicht als Standardtherapie, da bisher keine Daten von Phase-III-Studien vorliegen. Angaben zur SVR beziehen sich nur auf wenige Daten sowie einer Behandlung über 12 Wochen.

Genotyp 2

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulassung | Zusatznutzen nach G-BA |
|--|--------------------|----------|------------------|----------|----------------------|-----------|---|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| PEG-INF α + RBV | 16-24 BW | 16-24 BW | 16-24 BW | 16-24 BW | 80 % ¹ | + | ZVT |
| SOF + RBV | 12 BW ² | 12 BW | 12 BW* | 12 BW | 86-93 % ² | + | Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für TN Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TE (Verträglichkeit) |
| SOF + DCV \pm RBV** | - | - | (12 BW) | (12 BW) | 92 % | - | <i>Keine Zusatznutzenbewertung</i> |

BW = Behandlungswochen. ZH = Zirrhose. TN = Therapienaive. TE = Therapieerfahrene (i.d.R. (PEG-) Interferon α \pm Ribavirin). (xx BW) = Therapie laut Addendum der DGVS nur mit Einschränkung zu empfehlen. *Kursive Angaben stammen aus dem Addendum der DGVS (DGVS Addendum; 2015).*

Tabelle 29: Übersicht verschiedener Therapieregime für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 2 nach Früher Nutzenbewertung und Empfehlung der aktuellen DGVS-Leitlinie (DGVS Addendum, 2015).

* Bei Patienten mit Zirrhose ist möglicherweise eine Verlängerung der Therapiedauer angezeigt.

** Bei Versagen einer Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin. Angaben zur SVR beziehen sich nur auf wenige Daten. Für die HCV-Genotyp-2-Infektion liegen Daten von 26 therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose vor, die eine Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir \pm Ribavirin über 24 Wochen erhielten (Sulkowski et al., 2014a). Nach Angabe der Fachinformation bleiben viele Unsicherheiten hinsichtlich der wirksamsten Anwendungsweise von Daclatasvir zur Behandlung der Infektion mit Genotypen 2 und 3 (Angabe aus der Fachinformation Daklinza®, Stand September 2014).

¹ Hadziyannis et al., 2004. ² Jacobson et al. 2013 (FUSION, POSITRON).

Genotyp 3

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulassung | Zusatznutzen nach G-BA |
|------------------------------------|--------------|----------|------------------|----------|--------------------|-----------|--|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| PEG-INF α + RBV | 16-24 BW | 16-24 BW | 16-24 BW | 16-24 BW | 81 % ¹ | + | ZVT |
| SOF + PEG-INF α +RBV | 12-24 BW | 12-24 BW | 12-24 BW | 12-24 BW | 56 % ² | + | Zusatznutzen nicht belegt für TN und TE Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TN/TE mit HIV-Koinfektion (Verträglichkeit) |
| SOF + RBV | 24 BW | 24 BW | (24 BW) | 24 BW | 85 % ³ | + | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TN /TE (Verträglichkeit) |
| SOF + DCV + RBV | 24 BW | - | 24 BW | 24 BW | 86 % ⁴ | + | Zusatznutzen nicht belegt für TN (mit kompensierter ZH) und TE |
| SOF + LDV (Fix) + RBV [*] | 24 BW | - | 24 BW | 24 BW | - | + | G-BA- Beschluss wird erwartet (Ende Mai 2015), bislang nur folgende Bewertung durch das IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt für TN oder TE |
| SOF + LDV (Fix) + RBV | - | (12 BW) | - | (12 BW) | 89 % ^{**} | - | <i>Keine Zusatznutzenbewertung</i> |

Genotyp 3

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulassung | Zusatznutzen nach G-BA |
|------------------|--------------|---------|------------------|---------|--------|-----------|------------------------------------|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| <i>SOF + DCV</i> | - | 12 BW | - | 12 BW | 96 %** | - | <i>Keine Zusatznutzenbewertung</i> |

BW = Behandlungswochen. ZH = Zirrhose. TN = Therapienaive. TE = Therapieerfahrene (i.d.R. (PEG-) Interferon α \pm Ribavirin). (xx BW) = Therapie laut Addendum der DGVS nur mit Einschränkung zu empfehlen. *Kursive Angaben stammen aus dem Addendum der DGVS (DGVS Addendum; 2015).*

Tabelle 30: Übersicht verschiedener Therapieregime für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 3 nach Früher Nutzenbewertung und Empfehlung der aktuellen DGVS-Leitlinie (DGVS Addendum, 2015).

* Eine Behandlung über 24 Wochen wird laut Addendum der DGVS nur im Einzelfall empfohlen.

** Angaben stammen aus dem Addendum der DGVS (2015) und beziehen sich nur auf wenige Daten.

¹Hadziyannis et al., 2004. ²Lawitz et al., 2013 (FISSION). ³Zeuzem, et al., 2014c (VALENCE). ⁴Sulkowski et al., 2014.

Genotyp 4

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulas- sung | Zusatznutzen nach G-BA |
|---|--------------|-------------|------------------|-------------|----------------------|----------------|--|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| PEG-INF α + RBV | 24-48 BW | 24-48 BW | 24-48 BW | 24-48 BW | 67-82 % ¹ | + | ZVT |
| SOF + PEG-INF α + RBV | 12-24 BW | 12-24 BW | 12-24 BW | 12-24 BW | 82-96 % ² | + | Zusatznutzen nicht belegt für TN und TE Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TN/TE mit HIV-Koinfektion |
| SMV + PEG-INF α + RBV[†] | 24-48 BW | 24-48 BW | 24-48 BW | 24-48 BW | 85 % ³ | + | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TN/TE, <i>Relapse</i> (Verträglichkeit) Zusatznutzen nicht belegt für TE, vorherige <i>Non-Responder</i> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TN (ohne ZH) und TE (<i>Relapse</i> , ohne ZH) mit HIV-Koinfektion (Verträglichkeit) Zusatznutzen nicht belegt für TN (mit ZH) und TE (vorherige <i>Non-Responder</i> mit/ohne ZH; <i>Relapse</i> mit ZH) mit einer HIV-Koinfektion |
| DCV \pm PEG-INF α + RBV | 24-48 BW | 24-48 BW | - | - | 100 % ⁴ | + | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für TN (virologisches Ansprechen) Zusatznutzen nicht belegt für TE |
| SOF + LDV (Fix) | 24 BW | 12 BW | 24 BW | 12 BW | 95 % ⁶ | + | G-BA-Beschluss wird Ende Mai 2015 erwartet, bislang nur Bewertung durch das IQWiG: |

Genotyp 4

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulas- sung | Zusatznutzen nach G-BA |
|------------------------------------|--------------|-------------|------------------|-------------|--------------------|----------------|---|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| | | | | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| SOF + LDV (Fix) + RBV | 24 BW | - | 24 BW | - | 95 % ⁶ | + | G-BA-Beschluss wird Ende Mai 2015 erwartet, bislang nur Bewertung durch das IQWiG: Zusatznutzen nicht belegt |
| SOF + DCV ± RBV | 12-24 BW | 12-24 BW | 12-24 BW | 12-24 BW | - | + | Zusatznutzen nicht belegt für TN und TE |
| SOF + SMV ± RBV | 12 BW | 12 BW | 12 BW | 12 BW | - | + | Keine Zusatznutzenbewertung |
| OMV + PRV + RTV (Fix) + RBV | 24 BW | 12 BW | 24 BW | 12 BW | 100 % ⁶ | + | Verfahren nach § 35a SGB V begonnen |

BW = Behandlungswochen. ZH = Zirrhose. TN = Therapienaive. TE = Therapieerfahrene (i.d.R. (PEG-) Interferon α \pm Ribavirin). (xx BW) = Therapie laut Addendum der DGVS nur mit Einschränkung zu empfehlen.

Tabelle 31: Übersicht verschiedener Therapieregime für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 4 nach Früher Nutzenbewertung und Empfehlung der aktuellen DGVS-Leitlinie (DGVS Addendum, 2015).

* Die Gabe von Simeprevir in der Tripel-Therapie erfolgt nur in den ersten 12 Wochen, danach wird die Behandlung über 12 oder 36 Wochen mit einer dualer Therapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin fortgesetzt.

** Angaben stammen aus dem Addendum der DGVS (2015) und beziehen sich nur auf wenige Daten sowie einer Behandlung über 12 Wochen.

¹Hadziyannis et al., 2004. ²Kowdely et al., 2013 (ATOMIC); Lawitz et al., 2013 (NEUTRINO). ³EMA, 2014 (RESTORE). ⁴Hézode et al., 2014.

Genotyp 5/6

| Therapieregime | Therapienaiv | | Therapieerfahren | | SVR | Zulassung | Zusatznutzen nach G-BA |
|--|--------------|---------|------------------|---------|--------------------|-----------|---|
| | mit ZH | ohne ZH | mit ZH | ohne ZH | | | |
| PEG-INF α + RBV | 48 BW | 48 BW | 48 BW | 48 BW | 33-50 % | + | ZVT |
| SOF + PEG-INF α + RBV | 24 BW | 24 BW | - | - | 100 % ² | + | Zusatznutzen nicht belegt für TN/TE, da angemessene Analysen fehlen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten (TN/TE) mit HCV/HIV-Koinfektion (Verträglichkeit) |
| LDV + SOF + RBV* | 12 BW | 12 BW | 12 BW | 12 BW | 96 % ² | - | <i>Keine Zusatznutzenbewertung</i> |

BW = Behandlungswochen. ZH = Zirrhose. TN = Therapienaive. TE = Therapieerfahrene (i.d.R. (PEG-) Interferon α \pm Ribavirin). *Kursive Angaben stammen aus dem Addendum der DGVS (DGVS Addendum; 2015).*

Tabelle 32: Übersicht verschiedener Therapieregime für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 5/6 nach Früher Nutzenbewertung und Empfehlung der aktuellen DGVS-Leitlinie (DGVS Addendum, 2015).

* Die Empfehlung stammt aus dem Addendum der DGVS (DGVS Addendum; 2015); Angaben zur SVR beziehen sich nur auf wenige Daten zu GT6, zu GT5 finden sich keine gesonderten Daten. Nach Angaben der Fachinformation sollte das Mittel wegen unzureichender Daten bei Patienten mit GT5 oder GT6-HCV-Infektionen nicht angewendet werden (Fachinformation Harvoni[®], Stand November 2015).

¹Manns et al., 2001. ²Angaben zur SVR beziehen sich nur auf wenige Daten zu GT6, zu GT5 finden sich keine gesonderten Daten (Kowdley et al. ATOMIC; 2013).

2.5 Diskussion: Behandlung vs. Abwarten

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Interferonen und antiviralen Mitteln bedarf es einer klaren Diagnose der chronischen Infektion mit Hepatitis C-Viren, einschließlich der Bestimmung des verursachenden Genotyps und des Leberstatus.

Eine akute Hepatitis C-Infektion wird bei etwa einem Drittel der Betroffenen spontan abheilen. Leider werden aber nur wenige Patienten in der Phase der akuten Infektion identifiziert, weil diese in der Regel asymptomatisch abläuft. Nimmt die akute Infektion einen symptomatischen Verlauf, scheint dies positive Auswirkungen auf die spontane Abheilungsrate zu haben: so heilt die akute Erkrankung bei ca. der Hälfte der Patienten mit Ikteruszeichen spontan ab, während dies bei asymptomatischen Patienten nur bei einem Drittel der Fall ist. Um die Spontanheilungsrate einer akuten HCV-Infektion zu steigern, werden (PEG-) Interferone als immunstimulierende Monotherapie (also ohne Ribavirin-Zusatz) eingesetzt (Deterding et al., 2013; Santanonio et al., 2014). Laut Leitlinien werden zur Induktionstherapie Interferon α -2b (5 Mio.I.E./Tag s.c. über vier Wochen mit anschließender Dosisreduktion (5 Mio.I.E./3x Woche s.c.)), pegyliertes Interferon α -2b (1,5 μ g/kg 1x/Woche s.c.) oder pegyliertes Interferon α -2a (180 μ g/1x Woche s.c.) empfohlen. Da direkte Vergleichsstudien zwischen nicht-pegylierten und pegylierten Interferonen für dieses Einsatzgebiet fehlen, sind vergleichende Aussagen zu Wirksamkeit und Sicherheit mit gewissen Unsicherheiten verbunden. Nach Ergebnissen aus therapeutischen Studien ist aber von einer mindestens gleich guten Effektivität bei PEG-Interferonen auszugehen, wobei die wöchentlichen Injektionsintervalle der PEG-Interferone anwenderfreundlich und praktikabler sind als die mehrfach wöchentlichen Injektionen nicht-pegylierter Interferone. PEG-Interferone haben sich daher in der Praxis durchgesetzt. Werden HCV-Infektionen in der akuten Phase identifiziert, können durch eine mehrwöchige (PEG-) Interferon-Behandlung mehr als 90 % geheilt werden (Thimme et al., 2014). Wenn sechs Monate nach der Beendigung der Interferon-Behandlung keine Virus-RNA mehr im Plasma nachgewiesen wird, gilt der Patient als geheilt.

Direkt antiviral wirkende Mittel als Alternativen zur Induktionstherapie mit (PEG-) Interferonen befinden sich im experimentellen Stadium und sind in dieser frühen Phase der Erkrankung daher nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien vertretbar.

Bei Patienten, die sechs Monate nach einer Induktionstherapie nicht virusfrei sind, verläuft die HCV-Erkrankung chronisch. Eine Leberzirrhose entwickelt sich langsam und die Frage der Notwendigkeit einer Organtransplantation stellt sich, mit entsprechender Verzögerung, häufig erst innerhalb von 20 bis 30 Jahren. Eine Hepatitis C kann, muss aber nicht in einer Organerzstörung münden: Bei bis zu einem Drittel der Patienten mit chronischem Verlauf entwickelt sich eine Leberzirrhose – je nach Risikostruktur des Betroffenen (RKI, 2014). Dass eine chronische Infektion mit Hepatitis C bis hin zu einer Leberzirrhose fortschreitet ist auch an Risikofaktoren wie fortwährender Gebrauch illegaler iv.-Drogen, Alkoholmissbrauch, Übergewicht oder eine Koinfektion mit HIV gebunden. Vor diesem Hintergrund erscheinen auch nicht-medikamentöse Prophylaxemaßnahmen zur Verhinderung der cHC-Progression möglich. Nach Angaben einiger Autoren scheint es wahrscheinlich, dass 80 bis 85 % der Personen mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion an nicht hepatisch bedingten Ursachen versterben (Koretz et al. 2015). Daher ist die Dringlichkeit einer medikamentösen Behandlung, beeinflusst durch Alter, Geschlecht und Risikoprofil des Patienten, Leberwerte und Krankheitsstadium zum Diagnose-Zeitpunkt und bestehende Komorbiditäten, zu diskutieren. Sicher sollte bei der Entscheidung aber auch bedacht werden, dass die Erfolgsaussichten einer antiviralen Behandlung mit dem Alter, dem Leberstatus und steigender Viruslast sinken (Foster et al., 2007). Aufgrund der langsam fortschreitenden Erkrankung können sich Zeitpunkt und Auswahl der Behandlung gemäß den Empfehlungen der Europäischen und Amerikanischen Fachgesellschaften durchaus an den individuellen Gegebenheiten der Betroffenen orientieren. Eine sofortige Behandlung wird bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (METAVIR Score 3 und 4), Lebertransplantaten oder extrahepatischen Manifestationen empfohlen, während bei Patienten mit weniger schwerwiegendem Krankheitsstadium, mit minimaler oder keiner Fibrose der Therapiebeginn kritisch diskutiert werden kann (EASL, 2014; AALSD,

2014). Bei Patienten mit guter Prognose, etwa die vierzigjährige Frau mit Virustiter, ohne Transaminasenerhöhung und Anzeichen einer Leberzirrhose, ist danach ein beobachtendes Abwarten vertretbar. Die deutschen Leitlinienautoren legen – insbesondere aufgrund der neu zur Verfügung stehenden hocheffektiven Therapieoptionen – eine frühzeitige Behandlung aller Patienten nahe (DGVS, 2015). Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang aber, dass die neuen Therapieverfahren zwar außergewöhnlich hohe Heilungsraten versprechen, aber lange nicht so viele klinische Erfahrungen zur Wirksamkeit, Nachhaltigkeit der Behandlung und Verträglichkeit vorliegen wie für die bislang empfohlenen – und in offiziellen Bewertungsverfahren immer noch als Vergleichstherapien verwendeten – Behandlungsoptionen. Vor allem für die in 2014 zugelassenen direkt antiviral wirkenden Mittel wie Ledipasvir, Dasabuvir, Ombitasvir und Paritaprevir sind Daten an lediglich kleinen Patientenkollektiven und über kurze Behandlungszeiträume dokumentiert.

2.6 Diskussion: Duale vs. Tripel-Therapie

Ohne Frage ist die Erweiterung des Spektrums der angebotenen Arzneimittel zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion zu begrüßen. Durch die Verfügbarkeit verschiedener Therapieoptionen bzw. durch die dadurch möglichen neuen Therapieansätze kann die Behandlung im konkreten Einzelfall optimiert und die Effektivität gesteigert werden.

Waren bisher (PEG-) Interferon α + Ribavirin die klassischen, konventionellen Substanzen zur dualen Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen, so sind in den letzten vier Jahren viele neue Wirkstoffe hinzugekommen, die es nun in den Behandlungsplan zu integrieren gilt. Weitere antivirale Mittel befinden sich kurz vor ihrer Zulassung oder in einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium der klinischen Phasen.

Neben den Protease-Inhibitoren Boceprevir, Telaprevir und Simeprevir steht mit Sofosbuvir der erste pangenotypische Polymerase-(NS5B)-Inhibitor zu Verfügung, der mit weiteren antiviralen Mittel als Kombinati-

onstherapie sowohl bei therapie-naiven als auch bei therapie-erfahrenen Patienten (GT1-6) eingesetzt werden kann. In Kombination mit Simeprevir ± Ribavirin war mit diesem Wirkstoff erstmals auch ein Interferon-freier Therapieansatz zugelassen.

Daclatasvir und Ledipasvir, zwei Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, gehören zu den Hemmstoffen des viralen Nichtstrukturproteins 5A (NS5A). Wegen der Gefahr sich leicht ausbildender Resistenzen dürfen auch diese beiden neuen Wirkstoffe nur als Kombinationstherapie mit anderen direkt antiviral wirkenden Substanzen verabreicht werden. Daclatasvir kann als Interferon-basierte wie auch in Interferon-freier Therapie eingesetzt werden. Ledipasvir steht seit November 2014 ausschließlich in fixer Kombination mit Sofosbuvir zur Verfügung. Die für dieses Mittel zugelassenen Therapie-Regime sind alle Interferon-frei. Der ebenfalls in diese Gruppe gehörende Wirkstoff Ombitasvir wurde im Januar 2015 in Kombination mit dem Protease-Inhibitor Paritaprevir durch die Europäische Zulassungsbehörde zugelassen, gleiches gilt für den nicht-nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Dasabuvir. Die drei genannten Substanzen wurden in klinischen Studien als Tripel-Therapie ausschließlich an Patienten mit HCV-Infektionen Genotyp 1 geprüft.

Als Vorteile der neuen Wirkstoffe bzw. eines Interferon-freien Therapieansatzes können einerseits die ausschließlich (teilweise nur einmal tägliche) orale Gabe wie auch eine für bestimmte Patientenkollektive verkürzte Therapiedauer angesehen werden. Auch können nach den Studienergebnissen hohe Heilungsraten bei den Patienten erzielt werden, die zuvor als „schwer therapierbar“ eingestuft wurden. Allerdings gibt es bei der vergleichenden Betrachtung gegenüber den bislang als Therapiestandard geltenden Verfahren Probleme.

Während die Anzahl der angebotenen Wirkstoffe innerhalb kürzester Zeit deutlich angestiegen ist, hält die Sicherheit einer evidenzbasierten Bewertung der nun vorhandenen Therapieoptionen keineswegs Schritt mit diesem Angebot. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass die jeweiligen Mittel bei verschiedenen Genotypen der Hepatitis C wirksam sind bzw.

getestet wurden. Aber auch damit, dass die Therapieanamnese (therapie-naive und therapieerfahrene Patienten) ebenso für die Effektivität einer Hepatitis C-Behandlung von Bedeutung ist wie die bestehende Krankheitslast. Darüber hinaus fallen die Raten eines anhaltenden virologischen Ansprechens als Ergebnis der einzelnen Studien zwar durchaus unterschiedlich aus, die neuen direkt antiviral wirkenden Mittel (DAA) wurden aber nur in Ausnahmefällen gegen die geltende Standardtherapie bzw. gegeneinander getestet.

Als Hilfestellung für die Beantwortung der beschriebenen Probleme können die Bewertungen der Wirkstoffe und neuen Arzneimittel vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie vom Gemeinsamen Bundesausschuss herangezogen werden. Nationale wie internationale Leitlinien der Fachgesellschaften können ebenfalls hilfreich bei der Entscheidung einer adäquaten Therapie sein. Die Auswertung der jeweiligen Studienergebnisse und die daraus abgeleiteten Bewertungen durch die genannten Institutionen fällt allerdings nicht immer kongruent aus – vor allem die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sind oftmals „offener“ und weitreichender als die Bewertungen durch das IQWiG und den G-BA.

Während IQWiG und G-BA bei allen Genotypen von 1 bis 6 als zweckmäßige Vergleichstherapie nach wie vor die Kombination von PEG-Interferon α + Ribavirin nennen, favorisiert die DGVS vor allem mit Blick auf die häufig beschriebenen Interferon-Unverträglichkeiten schon jetzt bei den Hepatitis C-Genotypen 1 bis 3 eine Interferon-freie Therapie und gibt dafür einen hohen Evidenzgrad an. Die zitierte IQWiG- und G-BA-Empfehlung gilt für therapie-naive wie therapieerfahrene Patienten mit und ohne Zirrhose und unabhängig von Komorbidität mit HIV. Lediglich bei therapie-naiven HCV-Genotyp 1-Patienten ohne Zirrhose bzw. bei therapieerfahrenen HCV-Genotyp 1-Patienten mit und ohne Zirrhose geben IQWiG und G-BA seit Anfang 2014 die mit einem Zusatznutzen belegte Tripel-Therapie bestehend aus der Standardtherapie plus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) als therapeutische Alternative an. Eben diese Tripel-

Therapie findet sich wegen vorhandener Unverträglichkeiten nicht mehr in der Liste der durch die Fachgesellschaften empfohlenen Therapeutika zur Behandlung der chronischen Hepatitis C.

Die aktuellen Bewertungen des IQWiG unterstützen die Anwendung von Sofosbuvir und Ribavirin ausschließlich bei Patienten des Genotyps 2 aufgrund eines Hinweises auf beträchtlichen Zusatznutzen, während bei den anderen HCV Genotypen 1 und 3-6 keine nachgewiesenen Vorteile gegenüber der zitierten zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen werden. Der G-BA sieht darüber hinausgehend für weitere Patientenkollektive durchaus Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, so z.B. für die Tripel-Therapie bestehend aus Sofosbuvir, Ribavirin + PEG-Interferon α bei Genotyp 1-Infektionen, wenn es sich um therapie-naive Patienten handelt. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung für Sofosbuvir in erster Linie Interferon-basierte Therapien in Studien untersucht wurden.

Will man die derzeitigen Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sofosbuvir als Mittel, das von der DGVS in allen Genotyp-Bereichen als Therapieoption unterstützt wird, in einer tabellarischen Übersicht zusammenfassen, so würde sich nach den Bewertungen des IQWiG folgendes Bild ergeben (IQWiG, 2014d):

| Patientengruppe mit cHC | Zweckmäßige Vergleichs-therapie | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| Genotyp 1 therapienaiv sowie therapieerfahren ohne Zirrhose | PEG-INF α + RBV oder BOC + PEG-INF α + RBV bzw. TVR + PEG-INF α + RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| Genotyp 1 therapienaiv mit Zirrhose | PEG-INF α + RBV | Zusatznutzen nicht belegt |
| Genotyp 2 | PEG-INF α + RBV | therapienaive Patienten: Hinweis auf einen Zusatz- nutzen für Sofosbuvir: Aus- maß nicht quantifizierbar therapieerfahrene Patien- ten: Zusatznutzen nicht belegt |
| Genotyp 3-6 | PEG-INF α + RBV | Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Sofosbuvir-Bewertung durch das IQWiG.

Schon allein diese Einstufung verglichen mit der Empfehlung der Fachgesellschaft, bei allen Genotypen – wenn auch mit unterschiedlichem Evidenzgrad – Sofosbuvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen einsetzen zu können, zeigt das Problem einer adäquaten Entscheidung in der Arz-

neimitteltherapie der Hepatitis C, die Ärztinnen und Ärzte zu treffen haben.

Simeprevir wird nach IQWiG-Begutachtung nur bei Patienten mit dem Genotyp 1 (therapienaiv, *Non-Responder* und *Relapser*) begründet eingesetzt. Nach G-BA-Beschluss werden auch für diese Substanz für einzelne Patientenkollektive zumindest Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen gesehen. Für Daclatasvir ist es nach IQWiG-Begutachtung dagegen unklar, ob eine Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin Vorteile hat. Die Beurteilung des G-BA zu dieser Substanz steht noch aus, mit der Beschlussfassung ist Mitte bis Ende Februar 2015 zu rechnen. Ledipasvir in fixer Kombination mit Sofosbuvir durchläuft aktuell das Verfahren zur Zusatznutzenbewertung durch das IQWiG, die Ergebnisse werden voraussichtlich bis Ende März vorliegen. Das Mittel wurde in klinischen Studien allerdings ausschließlich in Interferon-freien Therapie-Regimen getestet.

Die DGVS empfiehlt hingegen für alle Genotypen die Anwendung von Sofosbuvir, z.B.

- beim Genotyp 1 zusammen mit PEG-Interferon α + Ribavirin bzw. als Interferon-freie Therapie zusammen mit Simeprevir bzw. Daclatasvir eventuell mit Ribavirin,
- beim Genotyp 2 zusammen mit Ribavirin,
- beim Genotyp 3 zusammen mit PEG-Interferon α + Ribavirin bzw. als Interferon-freie Variante mit Ribavirin alleine. Ebenfalls wird die Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir \pm Ribavirin empfohlen, allerdings für bestimmte Patientenkollektive und mit niedriger Evidenzstufe,
- beim Genotyp 4 zusammen mit PEG-Interferon α + Ribavirin. Empfohlen wird (allerdings auf niedrigem Evidenzniveau) auch das Interferon-freie Therapie-Regime aus Sofosbuvir zusammen mit Simeprevir oder Daclatasvir jeweils eventuell mit Ribavirin,
- beim Genotyp 5 und 6 zusammen mit PEG-Interferon α + Ribavirin oder auf niedrigem Evidenzniveau als Interferon-freie Therapie zusammen mit Ribavirin alleine,

- auch vor und nach einer Lebertransplantation sowie bei dekompensierter Leberzirrhose wird Sofosbuvir zusammen mit Ribavirin ± PEG-Interferon α empfohlen bzw. Sofosbuvir zusammen mit Simeprevir ± Ribavirin (DGVS, 2015).

Die DGVS begründet ihre Empfehlungen, wie auch das IQWiG und der G-BA, mit der publizierten Literatur und charakterisiert die meisten ihrer Aussagen mit dem Evidenzgrad I b bis II b, nur ganz selten mit dem (inakzeptablen) Evidenzgrad V. Allerdings betrachtet die DGVS vor allem einzelne Studienergebnisse und löst sich dabei von einem generellen Vergleich gegen die bislang akzeptierte Standardtherapie. Trotz Hinweis auf die verbesserungsbedürftige Datenlage sehen die Leitlinien-Ersteller wohl aufgrund der dokumentierten Behandlungserfolge neuer Interferon-freier Therapieoptionen einen therapeutischen Imperativ für die Berücksichtigung dieser neuen Therapien. Direkte Vergleichsaussagen zur dualen oder Tripel-Standardtherapie sind für die neuen Therapieoptionen aufgrund fehlender Studien aber nicht möglich. Somit steht die statistische Absicherung der gefundenen Therapieeffekte Interferon-freier Behandlungen gegenüber der bisherigen Standardtherapie aus.

Im Zusammenhang mit Interferon-freien Behandlungsregimen sind noch zahlreiche weitere Fragen ungeklärt:

Gibt es klinisch relevante Unterschiede zwischen denkbaren Therapiealternativen? Da auch hier direkte Vergleichsstudien fehlen, etwa gegenüber der Kombination aus Sofosbuvir + Simeprevir, sind keine belastbaren Aussagen möglich. Aktuelle Metaanalysen kommen auf Basis indirekter Vergleiche zu dem Schluss, dass im Unterschied zur Standardtherapie bestehend aus PEG-Interferon α und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit HCV Genotyp 1 eine Tripel-Therapie zusammen mit einem zweiten direkt antiviral wirkenden Arzneistoff die Chance auf Virusfreiheit 12 Wochen nach Ende einer nach mindestens 12 Wochen andauernden Behandlung erhöhen. Es wird aber auch festgestellt, dass nach den derzeit verfügbaren Daten zwischen den bislang zugelassenen direkt antiviral wirkenden Mit-

teln (Telaprevir, Sofosbuvir, Simeprevir, Boceprevir) keine großen Unterschiede bestehen (Druyts et al., 2014).

Bleibt eine erreichte Virusfreiheit nach Behandlung mit einem Interferon-freien Therapie-Regime auch dauerhaft bestehen? Im fachlichen Umfeld findet beispielsweise noch eine Diskussion darüber statt, ob die Definition eines SVR 12 Wochen nach Behandlungsende zielführend ist. Einerseits wird natürlich eine Verkürzung der Zeit bis zur Endpunkterhebung positiv bewertet, da Studienergebnisse dann schneller publiziert und möglicherweise effektive Therapie-Regime schneller beim Patienten zum Einsatz kommen. Andererseits wird darauf hingewiesen, dass die Untersuchungen, mit denen eine große Übereinstimmung zwischen den Erfolgsraten in Woche 12 nach Behandlungsende und denen nach Woche 24 gezeigt werden konnte, mit anderen Therapie-Regimen (plus PEG-Interferon) erhoben wurden und es daher noch unklar ist, ob diese Ergebnisse auch auf Interferon-freie Behandlungsregime übertragbar sind (Hellard et al., 2014).

Sind die Erfolgsraten abhängig vom Zeitpunkt der Behandlung, d.h. gehen frühe Behandlungsversuche mit einer höheren und nachhaltigeren Heilungsrate einher als späte Therapieversuche? Werden sich bei breitem Einsatz derartiger Kombinationsregime virale Resistenzen entwickeln und wenn ja, wie schnell und wie wird man ihnen begegnen? Trotz dieses Wissens- und Erkenntnisdefizites muss das IQWiG im Rahmen der AMNOG-Frühbewertung zu den bisherigen Studienergebnissen samt der publizierten Therapieerfolge von nahezu 100 % Stellung beziehen. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass mit dem Indikator „anhaltendes virologisches Ansprechen“ (SVR nach 24 Wochen) erstmals ein Surrogatparameter vom IQWiG bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts „Entwicklung eines Leberkrebses“ als „ausreichend valide“ akzeptiert wurde. In seinen Dossiers weist das IQWiG zwar darauf hin, dass der SVR als Surrogat nicht formal validiert ist und dass die Einschätzung der „ausreichenden Validität“ ausschließlich auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht. Dennoch wird dieser Zusammenhang zur Begründung der Bewertung herangezogen. Der verbleibenden Unsicherheit trägt das IQWiG bei der Beurteilung neuer Wirkstoffe zur Behandlung der chronischen

Hepatitis C in der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens Rechnung – in allen Fällen wurde „nicht quantifizierbar“ angegeben.

Zusammenfassend wird für die Behandlung der chronischen Hepatitis C daher derzeit eine allgemein anerkannte und begründete Therapieempfehlung nicht einfach zu finden sein. Das IQWiG weist z.B. im Rahmen einiger Auswertungen darauf hin, dass bezüglich der Lebenserwartung, Lebensqualität und Langzeitfolgen für die Patienten (z.B. Häufigkeit des Wiederauftretens von Hepatitis C oder des Auftretens von Leberkrebs) nur ungenügend belastbare Daten aus den Studien ableitbar sind.

Trotz dieser „blinden Flecke“ in der Beweislage hat sich die Therapie der chronischen Hepatitis C mit der vermehrten Zulassung direkt antiviral wirkender Arzneistoffe verändert, nach Angaben der DGVS ist diese Veränderung sogar grundlegend: Ältere Proteaseinhibitoren wie Telaprevir und Boceprevir sind aufgrund besser verträglicher Alternativen schon nicht mehr Mittel der ersten Wahl als Kombinationspartner in einer Tripel-Therapie. Interferon-basierte Therapien werden – trotz fehlender statistischer Absicherung gegenüber dem bisherigen Standard – nicht mehr zur Anwendung empfohlen. Neue Interferon-freie Kombinationen, in denen mehrere direkt antiviral wirkende Mittel miteinander kombiniert werden, führen bei HCV-Infektionen Genotyp 1 zu SVR-Raten zwischen 90 % und 100 %, unabhängig von der Vorbehandlung. Bei einzelnen Neueinführungen wurde im gesamten klinischen Studienprogramm bereits gänzlich auf interferon-basierte Vergleichsoptionen verzichtet. Vor diesem Hintergrund ist es tatsächlich fraglich, ob direkte Vergleichsstudien dieser Therapieregime gegenüber der bisherigen Standardtherapie bestehend aus einer Kombination von (PEG-) Interferon und Ribavirin wohl überhaupt noch durchgeführt werden.

Aufgrund der vorhandenen Unsicherheiten sollten die neuen und kostenintensiven pharmakotherapeutischen Verfahren daher kontrolliert eingeführt werden. Denkbar wäre hier die Anwendung neuer Verfahren unter Studien-ähnlichen Bedingungen in ausgewählten Medizinischen Zentren oder fachärztlichen Praxen mit nachweisbaren Erfahrungen in der Behand-

lung von Hepatitis C (Dokumentation der bisherigen Fallzahlen) oder aber der Aufbau eines Behandlungsregisters, das es ermöglicht, auch auf Dauer den Erfolg der neuen Therapieoptionen auf einer möglichst gesicherten Basis zu bewerten und die Ergebnisse der medizinischen Wissenschaft bereitzustellen. Selektive Verträge (nach § 140a ff SGB V oder nach § 116b SGB V (Spezialärztliche Behandlung, wobei die Hepatitis C im Katalog der in Frage kommenden Indikationsbereiche ergänzt werden müsste), die die Kassen mit den jeweiligen Ärzten oder Institutionen abschließen müssten, könnten einen geeigneten Rahmen für diese Einführungszeiten der neuen Therapieoptionen sein. Auch mit Blick auf Rabattverträge, die einzelne Kassen für bestimmte Produkte abschließen werden. In diesen Verträgen könnten ebenfalls Aspekte von *Risk-* oder *Cost-Sharing-*Modellen eingehen, in denen festgehalten wird, dass beim Ausbleiben eines möglichen Therapieerfolgs oder beim Auftreten von eigentlich zu vermeidenden Folgeerkrankungen (erneute Infektion trotz nachweislichem Lebensstil, der eine erneute Hepatitis C-Infektion ausschließt) das pharmazeutische Unternehmen die notwendigen Folgekosten trägt. Es könnte auch das Modell eines Preis-Volumen-Abkommens implementiert werden, nach dem die Kosten für die eingesetzten Pharmaka umso mehr sinken, je häufiger die Mittel angewendet werden.

Solche Behandlungs- und differenzierten Rabattverträge sollten aber extern evaluiert werden, um letztlich belastbare Daten für die Empfehlung an einen dann erweiterten Kreis von Behandlern oder Behandlungsinstitutionen zu gewinnen. Es sollte erreicht werden, dass die bestehende „Zeit der Unsicherheit“ unmittelbar nach einer Zulassung auf der Basis von Studien, deren Ergebnisse weder von der Charakteristik der Patienten noch von der Beobachtungszeit gesehen ohne Weiteres auf die *real-life-*Versorgung zu übertragen sind, durch möglichst valide Verlaufsdaten über einen Zeitraum von etwa drei Jahren ausgeglichen wird. Dies könnte im Rahmen der oben geschilderten Vertragsoptionen erreicht werden.

3 Und was meinen die Ärztinnen und Ärzte?

3.1 Auswertung einer Fragebogenaktion*)

Mit folgendem Anschreiben wurde Ärztinnen und Ärzten ein Fragebogen mit der Bitte um Beantwortung zugeschickt:

„In kaum einem anderen Indikationsbereich sind in den letzten Monaten so viele neue Arzneimittel angeboten worden wie in dem zur Behandlung der Hepatitis C. Nachdem über Jahre die Standardtherapie aus einer Kombination von pegyliertem Interferon (PEG-INF) und Ribavirin (RBV) bestand, standen ab dem Jahr 2011 die beiden Proteaseinhibitoren Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Invico®) für eine Kombination mit (PEG-) INF und RBV bei der Behandlung des Genotyps 1 zur Verfügung. 2014 erweiterte der Nukleotidpolymeraseinhibitor Sofosbuvir (Sovaldi®) die therapeutischen Optionen zur Behandlung von bisher nicht vorbehandelten Patienten mit Hepatitis C. In der Zwischenzeit sind weitere Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C zugelassen worden, im Dezember 2014 z.B. auch die Kombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir (Harvoni®). Dieses Mittel ist zur Behandlung des in Deutschland überwiegend vorkommenden Genotyps 1 und des deutlich seltener vorkommenden Genotyps 4 indiziert. Mit Harvoni® wird auch erstmals eine Interferon-freie Behandlung bei dekompensierter Leberzirrhose und nach einer Lebertransplantation möglich.

So überzeugend positiv die Ergebnisse vieler bisher vorliegender, wenn auch zum Teil nur über einen begrenzten Beobachtungszeitraum reichenden Studien ausfallen, so wird doch die Entscheidung der Ärztinnen und Ärzte, die Patientinnen und Patienten mit Hepatitis C in den unterschiedlichen „Fallgruppen“ behandeln wollen (nicht vorbehandelt, vorbehandelt, mit oder ohne Leberzirrhose, nach Lebertransplantation usw.) wegen der nicht immer einfachen Vergleiche der Studienergebnisse erschwert. Die Techniker Krankenkasse (TK) hat uns daher beauftragt, zum einen die vorliegenden Studien mit ihren Ergebnissen auszuwerten, zum anderen aber auch ausgewählte Ärztinnen und Ärzte in gastroenterologisch-hepatologischen universitären Zentren und Gemeinschaftspraxen danach

zu befragen, nach welchen Kriterien sie im Alltag der Versorgung ihre Entscheidung treffen. Wir möchten Sie für diese Befragung gewinnen. Die Antworten sollen dazu beitragen, Kolleginnen und Kollegen vor allem in der ambulanten Versorgung in ihrer Entscheidungspraxis zu unterstützen und ihnen Hinweise für eine evidenzbasierte Therapie zu geben.

gez. Prof. Dr. Gerd Glaeske

*¹) Insgesamt wurden im Februar 2015 58 Fragebögen verschickt, 8 an klinisch tätige Experten, 50 an niedergelassene Ärztinnen und Ärzte. Wenn nach 14 Tagen keine Antworten eingegangen waren, wurde telefonisch an die Beantwortung erinnert. 10 Bögen sind ausgefüllt zurückgekommen (17%), davon vier aus Gemeinschaftspraxen mit 2 bis 4 Ärztinnen und Ärzten. Die Frage 10 hat sich nur an niedergelassene Ärztinnen und Ärzte gerichtet.

Auswertung der beantworteten Fragebögen

1. *Welche Überlegungen gehen in Ihre Therapieentscheidung ein, auch bezüglich der Frage, ob überhaupt behandelt werden sollte? Gelingt es, quasi schematisch, die Fallgruppe zu bestimmen (Genotyp, therapienaiv oder -erfahren, Leberzirrhose ja/nein, Lebertransplantation) und danach eine entsprechende Therapie anzusetzen, oder gehen auch andere Aspekte wie z.B. Adhärenz- und Zuverlässigkeitsüberlegungen mit Blick auf den Patienten in Ihre Therapieentscheidung ein?*

Für alle Ärztinnen und Ärzte waren die Fallgruppen der Patientinnen und Patienten ausschlaggebend für die Therapieentscheidung. So wurden z.T. bezüglich der Fallgruppen klare Regeln ausgesprochen, die sich an einem Behandlungsschema orientieren, weil dadurch die Entscheidungen in der Basisversorgung vereinfacht werden. Neben den in der Frage bereits angesprochenen Aspekten werden z.B. folgende Kriterien genannt: Genotyp, Vorbehandlungen (wann, wie oft, womit, Verträglichkeit, *Non-Response* oder *Relapse?*), Fibrosegrad, Begleiterkrankungen, Compliance, Kassenzugehörigkeit, Regressgefahr. Insgesamt wird betont, dass jeder Hepatitis C-Patient behandelt werden muss. Angesichts der langen Latenz der Leberzirrhose aber kann manchmal mit dem Therapiebeginn abgewartet werden, wenn die derzeitigen Lebensumstände zu instabil erscheinen.

In einigen Praxen gab es Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C, für die eine interferon-haltige Therapie aus verschiedenen Gründen nicht in Frage kam und die auf die Zulassung der neuen interferon-freien Therapien gewartet haben. Die Therapie erfolgte dann entsprechend dem Zulassungsanspruch der neu zugelassenen Medikamente, d.h. die erste hoch wirksame Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir/Simeprevir kam nur für dringende Fälle (Zirrhose und fortgeschrittene Fibrose) in Frage, alle anderen Patientinnen und Patienten mussten weiter warten. Patienten

mit einem Lebensalter von > 80 Jahren wurden in einer Praxis gar nicht mehr therapiert, die Patienten waren mit dieser Entscheidung nach einer entsprechenden Erklärung zumeist auch einverstanden. Patienten mit zweifelhafter Adhärenz erhielten in einigen wenigen Praxen keine Therapie. In anderen Antworten wurde das Problem der Adhärenz nicht herausgestellt, da die Patienten doch zumeist eine lange Krankheitskarriere hinter sich haben und glücklich über die Möglichkeit sind, nun eine nahezu nebenwirkungsfreie Therapie mit höchster Effektivität zu bekommen.

Priorisierungen werden daher in keiner der Praxen vorgenommen, für die Ärztinnen und Ärzte geantwortet haben. In einem Fall wurde allerdings über ein Vorgehen bei Therapieentscheidungen berichtet, bei dem Patientinnen und Patienten, die seit langer Zeit auf eine verträgliche Behandlung warten und bisher nicht ausreichend von einer dualen Kombinationstherapie bestehend aus (PEG-) Interferon plus Ribavirin profitiert haben und bei denen z.T. bereits eine fortgeschrittene Lebererkrankungen (Leberzirrhose) besteht, bevorzugt mit den neuen Mitteln behandelt wurden. Bis jetzt seien alle Behandlungen erfolgreich durchgeführt worden, das Hepatitis C-Virus konnte jeweils komplett ohne den Einsatz von (PEG-) Interferon eliminiert werden, nur selten wurde Ribavirin hinzugefügt.

Patienten, die nicht krankenversichert waren, erhielten in einigen Praxen keine Therapie. Entsprechende Anträge beim Sozialamt auf die Übernahme der Kosten für eine Hepatitis C-Therapie wurden aber bisher in der „Interferon-Ära“ positiv beschieden.

In einer Praxis hat die überwiegende Anzahl von Patienten neben einer HCV- auch eine HIV-Infektion. Daher käme hier auch praktisch nur der Genotyp 1 und 4 vor. Zurzeit werden nur Patienten mit mindestens F2-Fibrose behandelt (Mittelgradige Fibrose - inkomplette oder komplette portoportale Fasersepten), die zumeist *Relapser* einer klassischen HCV-Therapie sind.

2. *Setzen Sie derzeit vor allem auf die neuen Hepatitis C-Medikamente oder hat (PEG-) Interferon alleine (Ausheilungsraten rund 5-15%, je nach Genotyp) bzw. (PEG-) Interferon in Kombination mit Ribavirin (Ausheilungsraten 40-90%, je nach Genotyp) noch immer bei bestimmten Patienten einen therapeutischen Stellenwert?*

Nach übereinstimmender Meinung aller Ärztinnen und Ärzte, die geantwortet haben, hat (PEG-) Interferon in der Hepatitis C-Therapie keinen therapeutischen Stellenwert mehr. Jede (PEG-) Interferon-Therapie könne bleibende Schäden verursachen, z.B. eine Hypothyreose mit der Notwendigkeit der Einnahme von L-Thyroxin für den Rest des Lebens. Es wurde gemutmaßt, dass Patienten nach einer solchen Therapie evtl. sogar Schadensersatzansprüche stellen könnten, da nun bessere Alternativen vorhanden sind.

Die unerwünschten Wirkungen von (PEG-) Interferon sind der wichtigste Grund, auf dessen Anwendung zu verzichten. Dagegen wird Ribavirin für besondere Behandlungsgruppen (Genotyp 2, Genotyp 3 und Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose) nach wie vor als eine Therapieoption erachtet.

Nach der neuesten DGVS-Empfehlung (DGVS, 2015) sind interferon-haltige Schemata praktisch obsolet, daher werden bevorzugt die neuen *direct antiviral agents* (DAA) eingesetzt. Die meisten Antworten der Ärztinnen und Ärzte zeigen in Übereinstimmung mit den DGVS-Empfehlungen, dass (PEG-) Interferon und Ribavirin wegen ihrer unzumutbaren Nebenwirkungen keinen Stellenwert mehr in der Hepatitis C-Therapie haben, insbesondere (PEG-) Interferon werde auch von den Patientinnen und Patienten abgelehnt. Daher gehöre der Interferon-freien Therapie die Zukunft.

3. *Bieten die Empfehlungen der DGVS zur Therapie der Hepatitis C in Ihrem Entscheidungsalltag eine für Sie nützliche Basis oder nutzen Sie auch andere Empfehlungen, die von den DGVS-Empfehlungen abweichen?*

Einige der antwortenden Ärztinnen und Ärzte sind Mitglied in der Leitlinienkommission der DGVS und betrachten diese Empfehlungen als optimale Entscheidungsorientierung im Alltag. Die meisten der befragten Ärztinnen und Ärzte halten sich auch an diese Empfehlungen. Wenige nutzen darüber hinaus die Empfehlungen der *European Association for the Study of the Liver (EASL)* oder die Empfehlungen der *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*. Einige nutzen auch die Originalpublikationen und die Fachinformationen zur Absicherung ihrer Therapieentscheidungen.

In einer Antwort wird darauf hingewiesen, dass der kürzlich mit der AOK abgeschlossene Strukturvertrag dazu zwingt, zukünftig die Therapieentscheidungen bei den Patienten, die innerhalb dieses Vertrages behandelt werden, entsprechend den Empfehlungen der DGVS zu treffen, wobei es wahrscheinlich keinerlei Differenzen zu der Therapieentscheidung geben wird, die ohne diesen Vertrag getroffen würden.

Zusätzlich werden in wenigen Praxen auch die Entscheidungen des G-BA berücksichtigt, soweit diese schon vorliegen. In diesem Zusammenhang wird auch darauf hingewiesen, dass neben der Leitlinie der Preis der Arzneimitteltherapie wichtig ist, um eine wirtschaftliche Versorgung durchzuführen.

4. *Gelingt es Ihnen im medizinischen Versorgungsalltag, bei den aktuellen Publikationen zu den neuen Mitteln zur Behandlung der Hepatitis C auf dem Laufenden zu bleiben?*

Dies wird von den hier antwortenden Ärztinnen und Ärzten zwar allgemein bestätigt, es wird aber auch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht auf sehr viele Kolleginnen und Kollegen in unserem Versorgungssystem zutrifft. Es wird, eher scherzhaft, angemerkt, dass maximal 30 bis 40 Kolleginnen und Kollegen den „Durchblick“ über diese differenzierten Therapiemöglichkeiten, über deren Grenzen und die Kosten haben. Daher werden auch Fortbildungen, insbesondere auch nicht industriegesponserte, für besonders wichtig erachtet. Da auch einige Ärzte geantwortet haben, die Mitglied in der Leitlinienkommission sind, wurde betont, dass diese Arbeit keinen Einfluss der Pharmaindustrie zulasse. Wenn dies versucht würde, wird ein solcher Einfluss strikt zurückgewiesen. In Gemeinschaftspraxen helfen offenbar auch kollegiale Gespräche, den Wissensstand aktuell zu halten. Letztlich wird betont, dass insbesondere die Mitarbeit in Leitlinienkommissionen zur Kenntnis der jeweils aktuellen Evidenz in diesem Therapiebereich beiträgt.

5. *Sind Ihnen auch die Publikationen oder Begründungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Bewertung der neuen Hepatitis C-Mittel und die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt und empfinden Sie diese als hilfreich in Ihrer Entscheidungspraxis?*

Die Antworten auf diese Frage fallen sehr unterschiedlich aus: Die meisten Ärztinnen und Ärzte kennen die Entscheidungen des IQWiG und des G-BA, die wenigsten empfinden sie allerdings als hilfreich, nur einige wenige berücksichtigen sie auch in ihren Entscheidungen. Die Stellungnahmen des IQWiG werden nämlich formal als richtig erachtet, im konkreten Behand-

lungsfall seien sie jedoch vollständig ungeeignet: Vergleichsgruppen historischer Art werden nicht akzeptiert, sonstige Vergleiche werden vom IQWiG zumeist in Frage gestellt. Als Fallbeispiel wird die Bewertung von Telaprevir herangezogen: „Die Bewertung des IQWiG zu Telaprevir habe ich damals im Original und vollständig gelesen, alle weiteren Bewertungen kenne ich jeweils nur aus den Reaktionen der Fachgesellschaften auf diese Bewertungen. Mit den Aussagen, dass eine Verkürzung der damals noch Interferon-haltigen Therapie von 48 auf 24 Wochen kein Zusatznutzen wäre (ich betrachtete dies als regelrecht menschenverachtend) und dass die SVR quasi ein irrelevanter Surrogatparameter wäre, hatte das IQWiG für mich jede Berechtigung verloren, Hepatitis C-Therapien zu bewerten.“

Allerdings wird auch konstatiert, dass der G-BA in manchen Fällen einen Kompromiss aus IQWiG-Stellungnahme und Behandlungsnotwendigkeit gefunden habe. Diese Intervention des G-BA wird vielfach positiv angesprochen.

Die Stellungnahmen des IQWiG und des G-BA werden allerdings deshalb als teilweise relevant angesehen, weil sie im Zusammenhang mit möglichen Regressrisiken Bedeutung bekommen könnten.

6. *Welche Erwartungen haben Sie an weitere Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C?*

Bei den Antworten auf diese Frage stehen drei Aspekte im Vordergrund:

- Weitere HCV-Medikamente sollen auch die Genotypen 2 und 3 erfassen.
- Vor allem die Wirksamkeit (auch bei Leberzirrhose), die Verträglichkeit sowie die Einfachheit der Einnahme sollen weiter verbessert werden. Auch der „letzte Hepatitis C-Patient“, der eine Therapie in Deutschland möchte, muss von seinem Virus befreit werden können. Dies sollte aber auch für *resource limited countries* gelten.

- Die Kosten müssen reduziert, der Preisdruck auf die vorhandenen Medikamente muss erhöht werden. Die zunehmende Konkurrenz der Pharmafirmen wird zu fallenden Preisen führen. Bereits aktuell ist der Behandlungspreis für Patienten mit dem Genotyp 1 verglichen mit dem Jahre 2014 um nahezu 50 % gefallen (März 2015).

7. Gibt es therapeutische Lücken, die Sie gerne geschlossen sehen möchten?

Hier wird von allen antwortenden Ärztinnen und Ärzten die Gruppe der Patienten mit dem Genotyp 3 angesprochen, bei der durch weitere Arzneimittel auf eine bessere Wirksamkeit gehofft wird. Daneben fehlen offenbar Daten zu Patienten aller Genotypen mit einer HIV-Infektion, mit Zirrhose und Niereninsuffizienz bzw. zu Patienten, die mit (PEG-) Interferon und Ribavirin vorbehandelt wurden.

8. Sind die nun verfügbaren Produkte eine gute Basis zur Behandlung aller bei uns häufig vorkommenden Fallgruppen?

Im Prinzip ja, es werden aber Einschränkungen genannt, so z.B. für Patienten mit dem Genotyp 2 und 3, vor allem im fortgeschrittenen Stadium, und für Patienten mit gleichzeitiger Dialysepflicht. Für die Genotypen 1 und 4 werden keine Lücken gesehen. Die Preise für die Mittel werden als viel zu hoch erachtet. Die Folge könnte sein, dass weite Kreise der Betroffenen von einer Behandlung (fast) ohne Nebenwirkungen ausgeschlossen würden. Dies könnte vor allem Drogenabhängige betreffen, bei denen dadurch eine erneute Diskriminierung stattfände.

9. *Die Preisgestaltung für die Hepatitis C-Arzneimittel ist seit vielen Monaten in der Diskussion, die Gesetzliche Krankenversicherung konnte gerade bei Sovaldi® eine deutliche Reduktion des bisher verlangten Preises erreichen (für 12 Wochen nun statt bisher 60.000 Euro rund 53.500 Euro). Welche Überlegungen haben Sie persönlich zu solchen Preisforderungen, auch in Bezug auf Ihre Entscheidungspraxis?*

Diese Frage wird von den meisten antwortenden Ärztinnen und Ärzten besonders ausführlich beantwortet. Sie stellen dabei die Relevanz der Verordnungssicherheit heraus und befürworten in diesem Zusammenhang medizinisch orientierte Strukturverträge. In einigen Praxen werden vor allem koinfizierte Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Genotypen 1 und 4 behandelt. In diesem Zusammenhang wird versucht, die preisgünstigste Kombination der teuren HCV-Medikamente auszuwählen. In anderen Praxen werden vor allem Patienten mit einem niedrigen Fibrosegrad behandelt. Patienten mit einer frischen HCV-Infektion oder ohne unmittelbare Behandlungsindikation werden oft gebeten, mit dem Therapiebeginn zu warten, bis das Preisniveau deutlich niedriger als derzeit liegt. Ärztinnen und Ärzte fürchten offenbar Regresse. Dabei ist allerdings für viele verständlich, dass sie wirtschaftlich behandeln müssen. Das Regressrisiko sollte aber durch klare Ordnungsbedingungen gemindert werden.

Manche Ärztinnen und Ärzte bringen ein gewisses Verständnis für die Pharmaindustrie auf, da der Kaufpreis, den Gilead für die Firma Pharmaset gezahlt hat, sich herumgesprochen hat. Gleichzeitig muss man die Entwicklung voraussehen, dass mit all diesen Medikamenten vermutlich nur über einen relativ kurzen Zeitraum Geld verdient werden kann. Die Länder, in denen mit den Medikamenten gut verdient wird, sind allerdings nicht die Länder, in denen es die meisten Hepatitis C-Patienten gibt (bei Hepatitis B ist dieses Problem noch gravierender). Einer der Experten weist darauf hin, dass in der Hepatitis C-Indikation „das viele Geld schließlich für eine Hei-

lung ausgegeben wird, während in der Onkologie ähnliche Summen lediglich für eine oft nur geringfügige Lebensverlängerung gezahlt werden.“ Die sei für ihn ein gewisser „Trost“ beim Ausstellen der Rezepte.

Es wird auch darauf hingewiesen, dass alle Hepatitis C-Patienten sorgfältig über die Preise und den therapeutischen Wert jeder einzelnen Tablette informiert werden, damit sie die Therapie entsprechend sorgfältig durchführen. Es wird auch auf die Relation der Hepatitis C und anderer Krankheiten bezüglich der Behandlung hingewiesen: „Es gibt nicht viele Hepatitis C-Patienten, die diagnostiziert und behandelt werden im Vergleich zu Millionen Diabetikern und Hypertonikern, die zu einem nicht unerheblichen Teil das jeweils neueste Präparat bekommen, obwohl Metformin und ein Sartan-Generikum vielleicht ausreichen würden, ganz abgesehen von der ebenfalls millionenfachen Laborkosmetik mit CSE-Hemmern. Dagegen sehe ich jährlich nur ein bis zwei Patienten mit HCV-induzierter Hepatitis C. Diese Patienten bekommen dann ungeachtet ihres Alters, ihrer Prognose und ihrer Begleiterkrankungen jede noch so teure Therapie. Im Gegensatz zum IQWiG bin ich überzeugt davon, dass die Rate an Lebertransplantationen und hepatozellulären Karzinomen, die uns HCV-bedingt in den nächsten Jahrzehnten erwartet hätte, durch die aktuellen Therapien deutlich gesenkt werden kann.“

Einige Ärztinnen und Ärzte halten die Preisgestaltung der pharmazeutischen Unternehmen zwar für fragwürdig, vergleiche man aber gesundheitsökonomisch die (PEG-)Interferon-Ribavirin-Therapie unter dem Gesichtspunkt des Heilerfolges, so liegt z.B. eine 8-Wochen-Therapie mit Harvoni® (Sofosbuvir + Ledipasvir) nur gering über dem Preis einer (PEG-) Interferon-Ribavirin-Therapie. Mit Interesse wird beobachtet, dass durch konkurrierende Angebote zur Behandlung der Hepatitis C die Preise fallen. Daher sollten die Gesetzlichen Krankenkassen mit den pharmazeutischen Unternehmen eine sachgerechte Preisdiskussion führen, um z.B. im Rahmen von Rabattverträgen zu günstigeren Preisen zu kommen. Es muss erreicht werden, dass für die Arzneimitteltherapie die jeweils preisgünstigsten Medikamente bei gleicher Effektivität eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Genotyps 1 kann dies aktuell bereits umgesetzt werden.

10. Welche Wünsche habe Sie als niedergelassene Vertragsärztin/als niedergelassener Vertragsarzt bezüglich der Verordnungssicherheit bei solchen kostenintensiven neuen Therapien, um z.B. Nachfragen oder Regressforderungen zu vermeiden?

Viele Ärztinnen und Ärzte wünschen sich einen raschen Abschluss von Strukturverträgen nach § 73a SGB V, ähnlich dem, den die AOK Nordrhein/Hamburg mit der KV Nordrhein angeschlossen hat. Dabei geht es um Verträge mit klaren Medikationsrichtlinien, die auch das Risiko von Regressen vermindern sollen. Von Krankenkassen wird eine stringenter Informationspolitik erwartet, die nicht Patienten und Ärzte gegeneinander ausspielt. Es sollte aber auch vermieden werden, dass sich innerhalb kurzer Zeit Verordnungsregeln und Empfehlungen ändern. Letztlich besteht der Wunsch, dass unabhängig von finanziellen Überlegungen alle Hepatitis C Patienten mit den neuen Substanzen behandelt werden können.

Gegen Nachfragen von Seiten der Kassen bezüglich der Therapieentscheidungen bestehen keine Bedenken, alle Fälle werden ausreichend gut dokumentiert, die jeweiligen Indikationsansprüche der Medikamente werden beachtet. Daher sollte es in diesem Indikationsbereich eigentlich keine Regressforderungen geben.

3.2 Zusammenfassung

- Die befragten Ärztinnen und Ärzte verbinden mit den neuen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C einen großen Fortschritt bezüglich der Verträglichkeit und Wirksamkeit, eine Heilung wird möglich.
- Lücken bestehen allerdings vor allem bei der Behandlung des Genotyps 3 und bei Daten zur Behandlung von Hepatitis C Patienten, die gleichzeitig unter einer HIV-Infektion leiden, die eine Niereninsuffizienz aufweisen, bei denen eine Leberzirrhose bereits diagnostiziert wurde (dies gilt für alle Genotypen) oder die dialysiert werden müssen.
- Als Entscheidungsbasis werden vor allem die Therapieempfehlungen der Fachgesellschaft DGVS herangezogen, obwohl einzelne Ärztinnen und Ärzte einen möglichen Einfluss interessierter pharmazeutischer Unternehmen nicht ausschließen wollen. Aber auch die Eigeninitiative vieler Ärztinnen und Ärzte zur Informationsbeschaffung ist hoch: Es werden sowohl europäische wie US-amerikanische Empfehlungen herangezogen wie aber auch Fortbildungsveranstaltungen oder kollegiale Expertengespräche besucht. Es wird auch der Wunsch nach industrieunabhängigen Fortbildungsmöglichkeiten geäußert.
- Die Veröffentlichungen und Bewertungen vom IQWiG und vom G-BA werden eher kritisch betrachtet. Sie werden als wenig hilfreich im Versorgungsalltag eingeschätzt. In diesem Zusammenhang wird dem G-BA hoch angerechnet, dass er sich z.T. über die Empfehlungen des IQWiG hinwegsetzt und Aspekte der notwendigen Versorgung in seiner Bewertung berücksichtigt. Dennoch betrachten es die meisten antwortenden Ärztinnen und Ärzte als notwendig, die Empfehlungen und Bewertungen vom IQWiG und vom G-BA zu kennen, weil sie vermuten, dass auf dieser Diktion mögliche Regresse aufgebaut sein könnten.

- Alle Ärztinnen und Ärzte kritisieren die Preisgestaltung der pharmazeutischen Unternehmen für die neuen Hepatitis C-Medikamente. Dies umso mehr, als alle die (PEG-) Interferon-Zeit wegen der Unverträglichkeiten für die Patienten als beendet ansehen und es keine verträgliche Alternative zu den neuen Mitteln gibt. Kassen sollten daher versuchen, über Verhandlungen oder über Rabattverträge günstige Preise für diese Mittel zu erreichen. Zudem wird vermutet, dass durch die Konkurrenz weiterer Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C die Preise sinken werden.
- Schließlich sprechen sich alle Ärztinnen und Ärzte für Strukturverträge nach § 73 a SGB V mit klaren Vorgaben für die Arzneimitteltherapie aus. Dies schafft aus ihrer Sicht Verordnungssicherheit für die Patientinnen und Patienten und gleichzeitig einen gewissen Schutz vor Regressen. Als Beispiel wird häufig auf den Vertrag der AOK-Nordrhein/Hamburg mit der KLV Nordrhein verwiesen.

4 Quellen

Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P; ION-2 Investigators (2014b). Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*; 370(16): 1483-93.

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators (2014a). Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*; 370(20): 1889-98.

Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koxsal I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L Jr, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B (2014). ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.*; 147(2): 359-365.

AALSD. American Association For The Study Of Liver Disease/ Infectious Diseases Society of America. (2014) Recommendations for testing, managing and treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>; Letzter Zugriff 28. Januar 2015

awmf (2009). Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen, medizinischen Fachgesellschaften: S3-Leitlinie Gastroenterologie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-

012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_abgelaufen-mit-a.pdf.
Gültigkeit bis 31.12.2012, derzeit in Überarbeitung. Letzter Zugriff:
21.01.2015.

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators (2011). Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*; 364(13): 1207-17.

BfArM (2015). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - Sofosbuvir: Herzrhythmusstörungen als mögliche Wechselwirkung mit anderen direkt wirksamen antiviralen Arzneimitteln (DAA) in der Behandlung der Hepatitis C in Kombination mit Arzneimitteln, die eine Bradykardie verursachen können (z.B. Amiodaron). Stand der Information: 27.03.2015.

BMS (2014). Bristol-Meyers Squibb. Fachinformation Daklinza® Filmtabletten. Stand August 2014.

Brok J, Gluud LL, Gluud C (2005). Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.*; 165(19): 2206-12.

Brok J, Gluud LL, Gluud C (2009). Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.*; (4): CD005527.

Brok J, Gluud LL, Gluud C (2010). Ribavirin + interferon vs. interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.*; (1): CD005445.

Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C; AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team (2004). Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin vs. interferon alfa-2a

plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.*; 351(5): 451-9.

Cornberg M, Höner zu Siederdisen C, Maasoumy B, Manns MP (2014). New direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C in 2014. *Internist (Berl.)*; 55(4): 390-400.

Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, Hinrichsen H, Berg T, Potthoff A, Malek N, Großhennig A, Koch A, Diepolder H, Lüth S, Feyerabend S, Jung MC, Rogalska-Taranta M, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H; Hep-Net Acute HCV-III Study Group (2013). Delayed vs. immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.*; 13(6):497-506.

DGVS (2015). Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen: Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis C Leitlinie. http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_C/Addendum_Leitlinie_Therapie_Hepatitis_C_18_02_2015.pdf

Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, Shukla U, Jenkins A, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Peeters M, De La Rosa G, Tambuyzer L, Jessner W (2014). Simeprevir (TMC435) With Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Coinfected With HCV Genotype 1 and HIV-1: A Phase 3 Study. *Clin Infect Dis.*, 9 (11): 1579-87.

Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, Taliani G, Tran A, Brunetto MR, Zaltron S, Strasser SI, Weis N, Ghesquiere W, Lee SS, Larrey D, Pol S, Harley H, George J, Fung S, de Lédighen V, Hagens P, McPhee F, Hernandez D, Cohen D, Cooney E, Noviello S, Hughes EA (2014). Daclatasvir + Peginterferon and Ribavirin is Non-inferior to Peginterferon and Ribavirin Alone, and Reduces Duration of Treatment for HCV Genotype 2 or 3 Infection.

Gastroenterology. pii: S0016-5085(14)01206-2. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.007.

Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ (2014). Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. QJM. pii: hcu202.

EASL (2011). European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol.; 55(2): 245-64.

EASL (2014) European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;60(2):392-420.

ECDC (2010). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Technical Report. Stockholm. ISBN 978-92-9193-213-9. doi 10.2900/30933.

EMA (2013) European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Victrelis®. Stand: 27.08.2014. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
Letzter Zugriff: 28.11.2014.

EMA (2014) European Medicines Agency – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Pegasys 135 Mikrogramm Injektionslösung. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf.
Letzter Zugriff: 06.01.2015.

EMA (2014a). European Medicine Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report OLYSIO

International non-proprietary name: SIMEPREVIR Procedure No.
EMA/H/C/002777/000020 March 2014
EMA/CHMP/285947/2014. Letzter Zugriff: 21.01.2015.

EMA (2014b). European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of opinion (initial authorisation) Exviera Dasabuvir. 20 November 2014
EMA/CHMP/688227/2014;
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003837/WC500177625.pdf. Letzter Zugriff: 21.01.2015.

EMA (2014c). European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of opinion¹ (initial authorisation) Viekirax: ombitasvir / paritaprevir / ritonavir. 20 November 2014. EMA/CHMP/688255/2014. Letzter Zugriff: 21.01.2015.

EMA (2014d). European Medicines Agency - Evaluation of Medicines for Human Use Summary on compassionate use for Ledipasvir/Sofosbuvir International non-proprietary name: ledipasvir, Sofosbuvir Procedure No. EMA/H/K/003892/CU. 20 February 2014 EMA/181960/2014. Letzter Zugriff: 21.01.2015.

EMA (2014f). European Medicines Agency – Summary of opinion Exviera®.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003837/WC500177625.pdf. Letzter Zugriff: 01.12.2014.

EMA (2014g). European Medicines Agency – EPAR Product Information Daklinza®.
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR

_ _Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf.
Letzter Zugriff: 21.01.2015.

EMA (2015). European Medicines Agency – EPAR Product Information Incivo®.
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf.
Letzter Zugriff: 21.01.2015.

Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B (2014). Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.*; 370(17): 1594-603.

FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. 24. März 2015.

Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR; PEARL-III Study; PEARL-IV Study (2014). ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.*; 370(21): 1983-92.

Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hezode C, Vierling JM, Bacon BR, Niederau C, Sherman M, Goteti V, Sings HL, Barnard RO, Howe JA, Pedicone LD, Burroughs MH, Brass CA, Albrecht JK, Poordad F (2013). Boceprevir with peginterferon α -2a-ribavirin is effective

for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection.
Clin Gastroenterol Hepatol.; 11(1): 81-87.

Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Scott J, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M (2014).

Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a Phase III trial. Gastroenterology.; 146: 1669-79.

Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, et al. (2007). Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. Scand J Gastroenterol; 42: 247-255.

Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M (2013). Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. Hepatology.; 58: 1918-29.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J (2002). Peginterferon α -2a + ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med.; 347(13): 975-82.

G-BA (2012a). Gemeinsamer Bundesausschuss –
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Telaprevir.
Beschlussfassung. 29.03.2012.

G-BA (2012b). Gemeinsamer Bundesausschuss –
Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Boceprevir.
Beschlussfassung: 01.03.2012.

- G-BA (2014). Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Simeprevir. 20. November 2014. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2098/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113.pdf. Letzter Zugriff: 21.01.2015.
- G-BA (2014a). Gemeinsamer Bundesausschuss – Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir. Beschlussfassung: 17.07.2014.
- Geier A (2014). Update Hepatitis C: Was hat sich geändert? Was kommt demnächst? MMW - Fortschritte der Medizin 2013/19: 59-63.
- Gilead (2014). Fachinformation Harvoni® 90mg/400mg Filmtabletten. Stand der Information November 2014.
- Gilead (2014a). Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten. Stand der Information April 2014.
- Gößwald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM (2012). DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 55(6): 775–80.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group (2004). Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med.; 140(5): 346-55.
- Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M et al. (2011). The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B

and C summit conference. Journal of viral hepatitis.18 Suppl 1:1–16. Epub 2011/09/22.

Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J (2000). Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med. 343(23): 1673-80.

Hellard ME, Doyle JS (2014). Interferon-free hepatitis C treatment: one pill to fit all? Lancet.; 383(9916): 491-2.

Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, de Ledinghen V, Poynard T, Samuel D, Bourlière M, Zarski JP, Raabe JJ, Alric L, Marcellin P, Riachi G, Bernard PH, Loustaud-Ratti V, Métivier S, Tran A, Serfaty L, Abergel A, Causse X, Di Martino V, Guyader D, Lucidarme D, Grando-Lemaire V, Hillon P, Feray C, Dao T, Cacoub P, Rosa I, Attali P, Petrov-Sanchez V, Barthe Y, Pawlotsky JM, Pol S, Carrat F, Bronowicki JP; CUPIC Study Group (2013). Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. J Hepatol.; 59(3): 434-41.

Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, Thuluvath PJ, Tatum HA, Waked I, Esmat G, Lawitz EJ, Rustgi VK, Pol S, Weis N, Pockros PJ, Bourlière M, Serfaty L, Vierling JM, Fried MW, Weiland O, Brunetto MR, Everson GT, Zeuzem S, Kwo PY, Sulkowski M, Bräu N, Hernandez D, McPhee F, Wind-Rotolo M, Liu Z, Noviello S, Hughes EA, Yin PD, Schnittman S(2014). Daclatasvir + peginterferon α and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. Gut. pii: gutjnl-2014-307498. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307498.

- IQWiG (2011). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A11-17. Version 1.0. Stand: 29.11.2011.
- IQWiG (2012). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A11-25. Version 1.0. Stand: 12.01.2012.
- IQWiG (2014a). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Simeprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A14-18. Version 1.0. Stand: 28.08.2014.
- IQWiG (2014b). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Addendum zum Auftrag A14-18 (Simeprevir) Auftrag A14-18. Version 1.0. Stand: 16.10.2014.
- IQWiG (2014c). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Bericht Nr. 261 Daclatasvir – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag: A14-31 Version: 1.0. Stand: 27.11.2014.
- IQWiG (2014d). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A14-05. Version 1.0. Stand: 29.04.2014.
- Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon α 2a + ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1) (2014): A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.*; 384: 403-13.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff

E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR; POSITRON Study; FUSION Study (2013). Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.*; 368(20): 1867-77.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team (2011). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.*; 364(25):2405-16.

Janssen (2013). Rote-Hand-Brief: Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit einer INCIVO®-Therapie (Telaprevir). Stand: 08.04.2013.

Janssen (2014a). Fachinformation Incivo® 375 mg Filmtabletten. Stand der Information Juni 2014.

Janssen (2014b). Fachinformation Olysio® 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: Juni 2014.

Koretz RL, Lin KW, Ioannidis JP, Lenzer J (2015). Is widespread screening for hepatitis C justified? *BMJ*;350:g7809.

Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW; ION-3 Investigators (2014a). Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.*; 370(20): 1879-88.

- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, Bernstein DE, Afdhal N, Vierling JM, Gordon SC, Anderson JK, Hyland RH, Dvory-Sobol H, An D, Hindes RG, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Nelson DR, Jacobson IM (2013). Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.*; 381(9883): 2100-7.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK; SPRINT-1 investigators (2010). Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon α - 2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.*; 376(9742): 705-16.
- Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, Gordon F, Levitsky J, Terrault NA, Burton JR, Xie W, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Fornis X (2014). An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med.* [Epub ahead of print]
- Lai MY, Kao JH, Yang PM, Wang JT, Chen PJ, Chan KW, Chu JS, Chen DS (1996). Long-term efficacy of ribavirin + interferon α in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology.*; 111(5): 1307-12.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.*: 1878-87.

Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR) (2014a): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.*; 383(9916): 515-23. Erratum in: *Lancet.* 2014 Mar 8;383(9920):870. PubMed PMID: 24209977.

Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM (2014b). Simeprevir + sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet.*; 384: 1756-65.

Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK; Hepatitis Interventional Therapy Group (2001). A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon α -2b to interferon α -2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*; 34(2): 395-403.

Maasoumy B, Port K, Calle Serrano B, Markova AA, Sollik L, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H (2013a). The clinical significance of drug-drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.*; 38(11-12): 1365-72.

Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, Mix C, Kirschner J, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M (2013b). Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting.

PLoS One.; 8(2): e55285. doi: 10.1371/journal.pone.0055285.
Epub 2013 Feb 1. PubMed PMID: 23383319; PubMed Central
PMCID: PMC3562338.

Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon α 2a or 2b + ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2) (2014): a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Lancet.*; 384: 414-26.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK (2001). Peginterferon α -2b + ribavirin compared with interferon α -2b + ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.*; 358(9286): 958-65.

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK (1998). Interferon α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.*; 339(21): 1485-92.

McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Chayama K, Toyota J, Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Hughes EA, Watanabe H, Ishikawa H, Kumada H (2014). Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir + ribavirin and peginterferon α -2a or α -2b. *Antivir Ther.*; 19: 479-490.

Mondelli MU (2014). The multifaceted functions of ribavirin: antiviral, immunomodulator, or both? *Hepatology.*; 60(4): 1126-9.

Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y (2013). Eradication of hepatitis C virus infection and the development of

hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.*; 158 (5 Pt 1): 329-37.

MSD (2012). Rote-Hand-Brief – Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise über Arzneimittelinteraktionen zwischen Victrelis® (Boceprevir) und Ritonavir-geboosterten HIV-Proteaseinhibitoren. Stand der Information: 23.02.2012.

MSD (2013). Fachinformation IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Stand der Information: November 2013.

MSD (2014): Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigpen. Stand der Information: Mai 2014.

MSD (2014a). Fachinformation Victrelis® 200 mg Hatkapseln. Stand der Information: August 2014.

Murakami E, Imamura M, Hayes CN, Abe H, Hiraga N, Honda Y, Ono A, Kosaka K, Kawaoka T, Tsuge M, Aikata H, Takahashi S, Miki D, Ochi H, Matsui H, Kanai A, Inaba T, McPhee F, Chayama K (2014). Ultradeep sequencing study of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients treated with daclatasvir, peginterferon, and ribavirin. *Antimicrob Agents Chemother.*; 58: 2105-2112.

Neumann-Haefelin C, Blum HE, Thimme R (2012). Direct antiviral treatment strategies in chronic hepatitis C. *Dtsch Med Wochenschr.*; 137(25-26): 1360-5.

Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, Kohli A, Barrett L, Proschan M, Herrmann E, Shivakumar B, Gu W, Kwan R, Teferi G, Talwani R, Silk R, Kotb C, Wroblewski S, Fishbein D, Dewar R, Highbarger H, Zhang X, Kleiner D, Wood BJ, Chavez J, Symonds WT, Subramanian M, McHutchison J, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottlilil S (2013). Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C

genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA.*; 310(8): 804-11.

Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Fornis X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B (2014b). ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.*; 370(21): 1973-82.

Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, Heckaman M, Larsen L, Menon R, Koev G, Tripathi R, Pilot-Matias T, Bernstein B (2013). Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med.*; 368(1): 45-53.

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators (2011). Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.*; 364(13): 1195-206.

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J (1998). Randomised trial of interferon alpha2b + ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks vs. interferon alpha2b + placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet.*; 352(9138): 1426-32.

Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP 3rd, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J (2001). Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 33(2): 433-8.

Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, Villamil FG, Andreone P, George J, Dammers E, Fu M, Kurland D, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Verbinen T, Scott J, Jessner W. Simeprevir vs. telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN) (2014): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* pii: S1473-3099(14)71002-3. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71002-3.

Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier JH, Sönnernborg A, Weiland O (1998). Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet.*; 351(9096): 83-7.

RKI (2013). Robert Koch-Institut: Virus-Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2012.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/30/Art_01.html. Letzter Zugriff: 14.01.2015.

RKI (2014). Robert Koch-Institut: Virus-Hepatitis C: Situationsbericht Deutschland 2013.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/31/Art_01.html. Letzter Zugriff: 14.01.2015.

Roche (2014): Fachinformation Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung. Stand der Information: Mai 2014.

Roche (2014a): Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm. Stand der Information: Oktober 2014.

Roche (2014b): Fachinformation Copegus®. Stand der Information: April 2014.

- Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, Tundo P, Babudieri S, Fabris P, Toti M, Di Perri G, Marino N, Pizzigallo E, Angarano G (2014). Acute Hepatitis C Study Group. Acute hepatitis C: a 24-week course of pegylated interferon α -2b vs. a 12-week course of pegylated interferon α -2b alone or with ribavirin. *Hepatology*.; 59(6):2101-9.
- Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010). [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol.*; 48(2): 289-351.
- Shiffman ML, Hubbard SB, Long A, Conton MJ et al. (2009). The long term effects of interferon based (IFNTx) therapy on hepatic histology in patients with chronic hepatitis C virus. Results of a five year prospective evaluation on fibrosis progression and fibrosis regression. *Gastroenterology*; 136 (Suppl 1): A790.
- Sporea I, Danila M, Sirli R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L (2006). Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a vs. Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis.*; 15(2): 125-30.
- Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM (2014). Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther.*; 40(6): 676-85.
- Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, Rivero A, Mak C, Thompson S, Howe AY, Wenning L, Sklar P, Wahl J, Greaves W; P05411 study investigators (2013). Boceprevir vs. placebo with pegylated interferon α -2b and ribavirin for treatment of hepatitis

C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.*; 13(7): 597-605.

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group (2014a). Daclatasvir + sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*; 370: 211-221. Erratum in: *N Engl J Med.*; 370:1 469.

Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, Ni L, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Rodriguez-Torres M, Dieterich D; PHOTON-1 Investigators (2014b). Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*. 312(4): 353-61.

Tanaka N, Ishida F, Tanaka E (2004). Ribavirin-induced pure red-cell aplasia during treatment of chronic hepatitis C. *N Engl J Med.*; 350(12): 1264-5.

Thimme R, Heim M, Baumert TF, Nassal M, Moradpour D.(2014). Hepatitis B and C: from molecular virology to new antiviral therapies (part 2). *Dtsch Med Wochenschr.*; 139(15): 778-82.

Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group (2004). Peginterferon A -2a + ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med.*; 351(5): 438-50.

- Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL (2007). Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.*; 147(10): 677-84.
- Voigt E, Schulz C, Klausen G, Goelz J, Mauss S, Schmutz G, Jessen H, Weitner L, Mutz A, Schranz D, Rockstroh JK; Kaad Study Group (2006). Pegylated interferon alpha-2b + ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Infect.*; 53(1): 36-42.
- Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M (2012) Therapie der Hepatitis C – Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J*; 21:1-7.
- Wong KA, Worth A, Martin R, Svarovskaia E, Brainard DM, Lawitz E, Miller MD, Mo H (2013). Characterization of Hepatitis C virus resistance from a multiple-dose clinical trial of the novel NS5A inhibitor GS-5885. *Antimicrob Agents Chemother.*; 57(12): 6333-40.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team (2011). Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.*; 364(25): 2417-28.
- Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfield GM, Jacobson I, Nikitin I, Pockros PJ, Poordad F, Scott J, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Sinha R, Beumont-Mauviel M (2014a). Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*; 146(2): 430-41.

Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group (2004). Peginterferon α -2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology.*; 127(6): 1724-32.

Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R; VALENCE Investigators (2014c). Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.*; 370(21): 1993-2001.

Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ (2000). Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.*; 343(23): 1666-72.

Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B (2014b). Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.*;370(17):1604-14.