

Sofosbuvir: Für bestimmte Patienten Hinweis auf Zusatznutzen

Sofosbuvir: Für bestimmte Patienten Hinweis auf Zusatznutzen Zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion steht seit Januar 2014 auch der Wirkstoff Sofosbuvir zur Verfügung. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat nun bei einer frühen Nutzenbewertung gemäß AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) überprüft, ob der neue Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen bietet. Zwar liefert das vom Hersteller vorgelegte Dossier Hinweise auf einen Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten, deren Virus vom Genotyp 2 ist. Allerdings lässt sich das Ausmaß nicht quantifizieren. Für Patientinnen und Patienten, die mit anderen Virustypen (Genotyp 1 und 3-6) oder zugleich mit HIV infiziert sind, fehlen im Dossier geeignete Daten. Ergänzung zur bisherigen medikamentösen Standardtherapie Hepatitis-C-Viren befallen die Leber und können dort eine Entzündung auslösen. Wird diese chronisch, kann sie zu einer Zirrhose führen, bei der die Leber zunehmend schlechter arbeitet. Zudem steigt das Risiko für Leberkrebs. Sofosbuvir hemmt die Vermehrung der Hepatitis-C-Viren und wird ergänzend zu den bisher verfügbaren Wirkstoffen Peginterferon alfa und Ribavirin verabreicht, in bestimmten Fällen auch nur ergänzend zu Ribavirin. Gemäß Zulassung werden dabei einzelne Patientengruppen unterschiedlich lang behandelt. Die Zweierkombination von Peginterferon alfa und Ribavirin ist der bisherige Therapiestandard, beim Genotyp 1 gilt dies bei den meisten Patienten auch für eine Dreierkombination mit Boceprevir oder Telaprevir (Triple-Therapie). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat dementsprechend Peginterferon alfa und Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, beim Genotyp 1 als zusätzliche Option die Triple-Therapie. Für die meisten Virustypen keine angemessenen Analysen Für die Infektionen mit Viren vom Typ 1 sowie Typ 3 bis 6 und für die HIV-Koinfektion legt der Hersteller keine angemessenen Analysen vor. Zwar hat er Ergebnisse aus Studien ausgewertet, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie untersucht wurde, und diese in einem "historischen" Vergleich gegenüber gestellt. Dabei bezieht er auf der Seite von Sofosbuvir sowohl randomisiert kontrollierte (RCT) als auch einarmige Studien ein, auf der Seite des Komparators aber ausschließlich RCT. Als Begründung führt er an, er habe die Anzahl der Treffer seiner Recherche reduzieren wollen. Damit ist aber die Datenbasis für den Vergleich unterschiedlich und der Vergleich selbst ungeeignet. Eine erste Recherche des IQWiG zeigt, dass im Dossier eine ganze Reihe von Studien unberücksichtigt blieb. Eine direkte vergleichende Studie zu Genotyp 2 Anders beim Genotyp 2: Hier führt der Hersteller im Dossier eine offene, randomisierte kontrollierte Studie (FISSION) an, in der therapienaive, also noch nicht vorbehandelte Erwachsene mit einer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 2 und 3 untersucht wurden. Im Interventionsarm erhielten sie 12 Wochen Sofosbuvir plus Ribavirin, im Kontrollarm 24 Wochen Peginterferon alfa plus Ribavirin. Damit war die Anwendung von Sofosbuvir aber nur für die Indikation Genotyp 2 zulassungskonform; folglich sind nur ihre Daten für die Nutzenbewertung verwertbar. Denn für Genotyp 3 schreibt die Fachinformation eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. Der Hersteller selbst hat die FISSION-Studie in seinem Dossier für Patienten mit Genotyp 3 nicht berücksichtigt. Risiko für verzerrte Ergebnisse ist hoch Das Verzerrungspotenzial der FISSION-Studie schätzt das IQWiG insgesamt als hoch ein. Das liegt vor allem daran, dass der Hersteller für die Auswertung nur diejenigen Teilnehmer herangezogen hat, die mindestens eine Dosis der ihnen mittels Randomisierung zugeleiteten Medikation erhalten hatten. Gerade im Kontrollarm, wo nicht der neue Wirkstoff, sondern die herkömmlichen Medikamente verabreicht wurden, ließen sich aber einige Patienten nicht so behandeln wie vorgesehen. Dies ist ein generelles Problem von offenen Studien, bei denen bekannt ist, wer welche Therapie erhält. Dadurch besteht das Risiko, dass Patienten abhängig davon, welcher Therapie sie zugeordnet wurden, die Studie früh beenden. In der Folge ist das, was man durch die Randomisierung erreichen will, gefährdet: Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen. Genau das ist in der FISSION-Studie passiert, was zu (hoch) verzerrten Ergebnissen führen kann. Sterblichkeit und Lebensqualität: Zusatznutzen nicht belegt Da in der FISSION-Studie bei der Indikation Genotyp 2 keine Todesfälle auftraten, kann es beim Endpunkt Sterblichkeit auch keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und somit auch keinen Beleg für einen Zusatznutzen geben. Letzteres gilt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, hier allerdings deshalb, weil das Dossier für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten enthielt. Vorteil bei dauerhaftem virologischem Ansprechen Anstelle des patientenrelevanten Endpunkts "Aufreten hepatozellulärer Karzinome (HCC)" führt der Hersteller das dauerhafte virologische Ansprechen oder SVR an (SVR = Sustained Virological Response). Er kann zeigen, dass es hier einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten von Sofosbuvir gibt. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials hat das IQWiG zusätzlich eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei hat es getestet, wie es sich auswirkt, wenn man die fehlenden Werte mit unterschiedlichen Strategien ersetzt. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler stellten dabei fest, dass das für Sofosbuvir vorteilhafte Ergebnis robust ist. Valides Surrogat für Auftreten von Leberkrebs Zwar ist SVR per se kein patientenrelevanter Endpunkt und daher nicht mit "Heilung" gleichzusetzen. Und Studien, in denen SVR als Surrogatendpunkt nach den üblichen Kriterien des IQWiG abgesichert wurde, gibt es nicht. Dennoch akzeptiert das Institut hier SVR als Ersatzkennzeichen für das verminderte Auftreten von Leberkrebs. Denn Patientinnen und Patienten, bei denen das Hepatitis-C-Virus nicht mehr nachweisbar ist, haben nach derzeitigem Stand des Wissens ein geringeres Risiko für Leberkrebs. Allerdings ist nicht geklärt, bei wie vielen Betroffenen Sofosbuvir tatsächlich Leberkrebs verhindern kann. Das IQWiG sieht deshalb beim Endpunkt Folgeerkrankungen einen Hinweis auf einen Vorteil von Sofosbuvir. Keine quantitative Aussage zu Schaden möglich Die Bewertung der im Dossier enthaltenen Daten zu Nebenwirkungen war nur eingeschränkt möglich. Der Hersteller stellt diese anhand der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis dar. Da die Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen jeweils unterschiedlich lange beobachtet wurden, ist diese Art der Auswertung jedoch nur eingeschränkt geeignet. Schwere unerwünschte Ereignisse traten in beiden Studienarmen jeweils nur einmal auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied beim Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zugunsten Sofosbuvir erwies sich bei den vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen als nicht robust. Das IQWiG sieht deshalb bei den Nebenwirkungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. In der Gesamtschau unvermindert positiver Effekt Für therapienaive Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 2 verbleibt in der Gesamtschau ein positiver Effekt von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Hinblick auf schwerwiegende Folgekomplikationen. Das Ausmaß dieses - über das Surrogat SVR bestimmten - Zusatznutzens ist jedoch nicht quantifizierbar, da unklar ist, wie häufig tatsächlich das Auftreten von Leberkrebs vermieden werden kann. Bei den Nebenwirkungen war eine Bewertung nur eingeschränkt möglich. Ein größerer Schaden von Sofosbuvir ist aber unwahrscheinlich, weshalb es nicht gerechtfertigt wäre, den Zusatznutzen herabzustufen. G-BA beschließt über Ausmaß des Zusatznutzens Die Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung, das der G-BA leitet. Nach der Publikation von Herstellerdossier und Dossierbewertung führt der G-BA ein Stimmnahmeverfahren durch, das ergänzende Informationen liefern und in der Folge zu einer veränderten Nutzenbewertung führen kann. Der G-BA trifft einen Beschluss über das Ausmaß des Zusatznutzens, der die frühe Nutzenbewertung abschließt. Einen Überblick über die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG gibt eine Kurzfassung. Auf der vom IQWiG herausgegebenen Website Gesundheitsinformation.de finden Sie zudem eine allgemeinverständliche Kurzinformation. Auf der Website des G-BA sind sowohl allgemeine Informationen zur Nutzenbewertung nach 35a SGB V als auch zur Bewertung von Sofosbuvir zu finden.

Pressekontakt

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Firmenkontakt

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

51105 Köln

Qualität und Wirtschaftlichkeit - das sind zwei entscheidende Faktoren für ein gutes und leistungsfähiges Gesundheitswesen. Um dieses Ziel zu erreichen ist es wichtig, die Vor- und Nachteile medizinischer Leistungen für Patienten und Patientinnen objektiv zu überprüfen