

IQWiG-Berichte – Nr. 226

Addendum zum Auftrag A14-05 (Sofosbuvir)

Addendum

Auftrag: A14-20
Version: 1.0
Stand: 27.06.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A14-05 (Sofosbuvir)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.06.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-20

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Am Addendum beteiligte Mitarbeiter der IQWiG¹:

- Thomas Kaiser
- Elke Hausner
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Sofosbuvir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung des historischen Vergleichs bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion.....	2
2.2 Bewertung der Ergänzungen zum historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose.....	4
2.3 Bewertung der nachgereichten Daten zu unerwünschten Ereignissen für therapienaive Patienten mit Genotyp 2.....	6
2.4 Zusammenfassende Bewertung	7
3 Literatur	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHC	chronische Hepatitis C
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GT	Genotyp
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PEG	Peginterferon alfa
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	releatives Risiko
SOF	Sofosbuvir
SVR	sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR	sustained virological response (dauerhaftes virologisches Ansprechen), gemessen 24 Wochen nach Behandlungsende
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.06.2014 mit der ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-05 (Nutzenbewertung von Sofosbuvir) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Sofosbuvir wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) als Anlage 1 seiner Stellungnahme weitere Daten an den G-BA übermittelt [2], die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3]. Dabei handelt es sich um folgende Analysen:

- Historischer Vergleich unter Einbeziehung der Studie P7977-1910 bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion
- Ergänzung zum historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1
- Ergänzende Analysen zu den Endpunkten der Nebenwirkungen der Studie FISSION (therapienaive Patienten mit Genotyp 2)

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser nachgereichten Auswertungen beauftragt.

Im folgenden Kapitel 2 werden die nachgereichten Auswertungen in den Abschnitten 2.1 bis 2.3 bewertet. Eine zusammenfassende Bewertung und Darstellung, ob sich durch die nachgereichten Analysen die Schlussfolgerungen der ursprünglichen Nutzenbewertung A14-05 ändern, findet sich in Abschnitt 2.4.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung des historischen Vergleichs bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion

Der pU legt im Abschnitt 1.1 der mit seiner Stellungnahme nachgereichten Unterlagen einen nicht adjustierten indirekten Vergleich für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion vor [2]. Diese Daten wurden vom pU im ursprünglichen Dossier nicht vorgelegt, da nach seinen Angaben zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die finalen Ergebnisse der hierfür relevanten Studie mit Sofosbuvir (Studie P7977-1910 [4]) noch nicht vorlagen.

Der vom pU vorgelegte nicht adjustierte historische Vergleich ist ungeeignet.

Informationsbeschaffung inadäquat

Der pU beschränkt die Auswahl der Studien zur Vergleichstherapie nach eigenen Angaben auf solche, die er bereits für das ursprüngliche Dossier [3] identifiziert hatte (für die Bewertung bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit HIV-Koinfektion). Wie in der Dossierbewertung A14-05 dargestellt, ist die vom pU durchgeführte Recherche jedoch unvollständig, da er unterschiedliche Einschlusskriterien für die Intervention (Sofosbuvir) und die Vergleichstherapie anwendet und für die Vergleichstherapie „zur Begrenzung der Trefferzahl“ lediglich Studienarme aus randomisierten kontrollierten Studien RCTs einschließt. Die Datengrundlage zwischen Intervention und Vergleichstherapie unterscheidet sich daher systematisch, und der vom pU vorgelegte nicht adjustierte indirekte Vergleich ist unvollständig.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass der pU nicht einmal den Rechenschritt, den er für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 in den Stellungnahmen korrigiert hat (Nachselektion des Rechercheergebnisses aus Studienregistern, siehe Abschnitt 2.2), für den neu vorgelegten Vergleich berücksichtigt hat. Der pU begründet dieses inkonsistente Vorgehen nicht.

Eingeschlossene Studien inhaltlich nicht ausreichend ähnlich

Der pU schließt auch Studien mit Patienten anderen Genotyps als Genotyp 1 ein [4-7]. Dies ergibt sich für die Vergleichstherapie schon daraus, dass er die Datengrundlage allein aus den Studien bildet, die er im ursprünglichen Dossier für die Bewertung bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 herangezogen hat. Analysen allein für Genotyp 1 legt der pU nicht vor. Für die vom pU eingeschlossene Studie P7977-1910 geht aus den vom pU eingereichten Unterlagen hervor, dass diejenigen Patienten, bei denen kein SVR24 erreicht wurde, jeweils den interessierenden Genotyp 1 hatten [4].

Darüber hinaus wurden in den Studien zur Vergleichstherapie teilweise auch Patienten mit Zirrhose eingeschlossen [7-9], während diese aus der Studie mit Sofosbuvir ausgeschlossen wurden. Analysen allein für Patienten ohne Zirrhose legt der pU nicht vor.

Schließlich schließt der pU auf Seiten der Vergleichstherapie auch Studien ein, in denen der Dosisbereich für Ribavirin (und teilweise auch für Peginterferon) zum Teil nicht der für Deutschland gültigen Fachinformation entsprach und daher eine Unterdosierung möglich war [5,7,9]. Analysen, in denen eine Unterdosierung der Vergleichstherapie ausgeschlossen war, legt der pU nicht vor.

Einschätzung der SVR-Raten und der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Bei den vom pU vorgelegten Studien zur Vergleichstherapie unterscheidet sich die SVR-Rate zwischen diesen Studien deutlich. Sie liegt im Bereich von ca. 45 % (Sulkowski 2013b [7]) bis ca. 22 % (Rodriguez-Torres 2012 [8]). Dieser Unterschied liegt in einer Größenordnung, die der pU als „dramatischen Effekt“ bezeichnet (relatives Risiko (RR) mindestens 2). Dies zeigt ganz offenkundig, dass die vom pU gewählte Definition für einen dramatischen Effekt insgesamt, aber speziell auch für die vorliegende Fragestellung ungeeignet ist. Die deutliche Heterogenität innerhalb des Studienpools zur Vergleichstherapie zeigt aber auch, dass das Ergebnis im vorliegenden Fall ganz wesentlich von anderen Faktoren als der dort eingesetzten Therapie abhängen kann. Daher ist eine hohe Schwelle für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis des nicht adjustierten indirekten Vergleichs notwendig. Bezogen auf die in der Dossierbewertung A14-05 verwendete und dort begründete Schwelle [1] zeigt sich kein dramatischer Effekt zwischen Sofosbuvir und der Vergleichstherapie.

Auch bezüglich unerwünschter Ereignisse (UE) zeigen sich zumeist große Unterschieden zwischen den Studien zur Vergleichstherapie. Die deutliche Heterogenität innerhalb des Studienpools zur Vergleichstherapie zeigt wiederum, dass das Ergebnis im vorliegenden Fall ganz wesentlich von anderen Faktoren als der dort eingesetzten Therapie abhängen kann. Darüber hinaus berücksichtigt der pU die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studien zu Sofosbuvir und denen zur Vergleichstherapie nicht: Hier ergibt sich das selbe Problem, das in der Dossierbewertung A14-05 [1] bei der Bewertung der FISSION-Studie zu Genotyp 2 benannt wurde, und das der pU mit den Analysen in Abschnitt 1.3 der mit seiner Stellungnahme vorgelegten Unterlagen adressiert (siehe Abschnitt 2.3). Warum der pU diesen Punkt zwar bei der Bewertung zu Genotyp 2, nicht jedoch bei der Bewertung zu Genotyp 1 aufgreift, und damit inkonsistent vorgeht, bleibt unklar. Bezogen auf die in der Dossierbewertung A14-05 beschriebene und dort begründete Schwelle [1] zeigt sich auch für die meisten UE-Endpunkte kein dramatischer Effekt zwischen Sofosbuvir und der Vergleichstherapie. Die einzige Ausnahme ist der vom pU für schwerwiegende UE (SUE) beschriebene Unterschied. Allerdings ist dies ggf. dadurch bedingt, dass die Sofosbuvir-Studie mit insgesamt 23 Patienten zu klein war, um mögliche SUE aufzudecken. In den beiden größeren Studien zu Sofosbuvir mit Patienten gleichen Genotyps (allerdings ohne HIV-Koinfektion) traten unter identischem Therapieregime SUE bei 1,2 % (Studie NEUTRINO [10]) bzw. 3,9% (Studie ATOMIC [11]) der Patienten auf.

2.2 Bewertung der Ergänzungen zum historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose

Der pU legt im Abschnitt 1.2 der mit seiner Stellungnahme nachgereichten Unterlagen Ergänzungen zum nicht adjustierten indirekten Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1 vor [2]. Es handelt sich dabei um eine Erweiterung um Studien zur Vergleichstherapie, die im Dossier auf Grund des Studientyps (keine RCT) sowie aufgrund nicht zulassungskonformer Anwendung ausgeschlossen wurden. Beide Punkte wurden in der Dossierbewertung A14-05 adressiert [1]. Die jetzt vom pU vorgelegten Analysen sind allerdings weiterhin nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Informationsbeschaffung weiterhin unzureichend

Der pU führt die Ergänzung um Studien anderen Studientyps sowie solcher mit nicht zulassungskonformer Anwendung der untersuchten Wirkstoffe nach eigenen Angaben ausschließlich auf Basis der ursprünglichen Studienregisterrecherche durch. Diese stellt jedoch nur einen Teil der gesamten Recherche dar. Den von der Trefferzahl weitaus umfangreicheren Teil, die bibliografische Recherche, lässt der pU gänzlich außer Acht. Er hätte diese Recherche zum einen ändern müssen, um nichtrandomisierte Studien nicht von vorneherein durch die Recherche selbst auszuschließen, zum anderen hätte er das Rechercheergebnis vollständig neu selektieren müssen, um auch Studien, die er bereits anhand des Abstracts wegen des Studientyps oder aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossen hatte, zu berücksichtigen.

Insgesamt unterscheidet sich die Datenbasis zwischen Intervention (Sofosbuvir) und der Vergleichstherapie damit weiterhin systematisch. Der pU legt einen unvollständigen nicht adjustierten indirekten Vergleich vor, wobei er die Beschränkung mit dem entstehenden Aufwand begründet hat („zur Begrenzung der Trefferzahl“ [3]). Allein der (reduzierte) Aufwand ist aber keine hinreichende Begründung, wenn nicht dargelegt werden kann, dass die nichtberücksichtigten Studien keinen Einfluss auf das Ergebnis haben. Einen solchen Nachweis hat der pU nicht geführt.

Einschluss von Studien ohne ausreichende inhaltliche Beurteilung

In der Dossierbewertung A14-05 wurde darauf hingewiesen, dass Aussagen des pU zur Relevanz einzelner Studien mit der Triple-Therapie widersprüchlich waren. Auf der einen Seite hat der pU jegliche Abweichung von der gemäß Fachinformation zugelassenen Dosierung als Ausschlussgrund angegeben (allerdings nicht konsequent umgesetzt). Auf der anderen Seite hat er die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den Ergebnissen der Nutzenbewertungen zur Triple-Therapie mit Boceprevir bzw. Telaprevir und den zugehörigen Beschlüssen des G-BA begründet. In diesen Nutzenbewertungen wurden jedoch die Abweichungen vom Zulassungsstatus jeweils inhaltlich bewertet und Studien mit vernachlässigbaren Abweichungen nicht ausgeschlossen [12,13]. In der Dossierbewertung A14-05 zu Sofosbuvir heißt es daher [1]: „Das Einschlusskriterium einer nicht zulassungskonformen Anwendung der Therapien ist grundsätzlich nachvollziehbar, wobei

jedoch jeweils zu prüfen ist, ob Abweichungen von der zulassungskonformen Anwendung die Interpretierbarkeit der Daten einschränken.“

Eine solche inhaltliche Beurteilung etwaiger Abweichungen wurde vom pU in den mit der Stellungnahme nachgereichten Unterlagen nur unzureichend vorgenommen. Zunächst schließt der pU auch Studien ein, in denen vom Zulassungsstatus abgewichen wurde. Er führt dann Sensitivitätsanalysen durch, bei denen diejenigen Studien ausgeschlossen wurden, in denen Ribavirin unterdosiert wurde. Weitere wesentliche und bewertungsrelevante Abweichungen berücksichtigt er jedoch nicht, insbesondere auch nicht solche, die in den Nutzenbewertungen zur Triple-Therapie bereits adressiert wurden und zum Ausschluss einzelner Studien bzw. Studienarme geführt haben. So schließt der pU beispielsweise den Arm C der SPRINT-2-Studie ein, obwohl dieser bei der Bewertung A11-17 zu Boceprevir begründet ausgeschlossen wurde, da hier kein responsegesteuertes Therapieschema untersucht wurde [12].

Weitere Einschlusskriterien zum Teil weiterhin inadäquat

In der Dossierbewertung A14-05 wurde darauf hingewiesen, dass der Ausschluss von Studien, die nur Ergebnisse entweder zum Genotyp 1a oder zum Genotyp 1b berichten, inadäquat ist. Diesen fehlerhaften Studienausschluss hat der pU in den nachgereichten Unterlagen nicht korrigiert, obwohl die Fragestellung beide Subgenotypen umfasst.

In der Dossierbewertung A14-05 wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass für den Vergleich mit der Triple-Therapie nur Patienten ohne Zirrhose relevant sind. Der pU berücksichtigt in den ergänzend vorgelegten Analysen jedoch auch Studien, in die Patienten mit Zirrhose eingeschlossen wurden, obwohl er selbst von einem „historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose“ spricht. Da Patienten mit Zirrhose insbesondere unter der Triple-Therapie eine deutlich geringere SVR-Rate aufweisen, ergibt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation der Studien eine Unterschätzung der SVR-Raten für Patienten ohne Zirrhose. Die meisten vom pU vorgelegten Studien haben auch Patienten mit Zirrhose eingeschlossen, der Anteil lag zwischen ca. 5 % und ca. 15 %.

Einschätzung der SVR-Raten und der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Bei den vom pU vorgelegten Studien zur Vergleichstherapie unterscheidet sich die SVR-Rate zwischen diesen Studien deutlich. Sie liegt im Bereich von ca. 40 % (Gruppe A der Studie Poordad 2013 [14]) bis ca. 92 % (Gruppe A der Studie ILLUMINATE [15]). Dieser Unterschied liegt in einer Größenordnung, die der pU als „dramatischen Effekt“ bezeichnet (relatives Risiko (RR) mindestens 2).

Auch bezüglich unerwünschter Ereignissen zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Studien zur Vergleichstherapie. Dies gilt insbesondere auch für die Gesamtrate der SUE. Bei der vorliegenden Fragestellung geht der pU erneut inkonsistent vor, da er die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studien zu Sofosbuvir und denen zur Vergleichstherapie nicht adressiert.

Insgesamt zeigt sich bezogen auf die in der Dossierbewertung A14-05 beschriebene und dort begründete Schwelle sowohl für die SVR-Rate als auch für die einzelnen UE-Endpunkte kein dramatischer Effekt zwischen Sofosbuvir und der Vergleichstherapie.

2.3 Bewertung der nachgereichten Daten zu unerwünschten Ereignissen für therapienaive Patienten mit Genotyp 2

Der pU legt im Abschnitt 1.3 der mit seiner Stellungnahme nachgereichten Unterlagen ergänzende Analysen zu UE-Endpunkten der Studie FISSION vor [2].

In den Analysen aus Abschnitt 1.3.1 der Unterlagen des pU werden die Häufigkeiten von UEs verglichen, die im Zeitraum von 12 Wochen + 30 Tagen (Behandlungsarm SOF + RBV) bzw. im Zeitraum von 24 Wochen + 30 Tagen (Behandlungsarm PEG + RBV) aufgetreten sind. Neben einer Auswertung, in der nur die Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens 1 Studienmedikation erhielten (Safety Analysis), liegen zwei weitere Auswertungen vor, in denen jeweils alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden. Bei diesen wurde für alle Patienten des Therapiearms SOF + RBV, die die Behandlung bereits vor Erhalt der Erstmedikation abgebrochen haben, entweder „kein Ereignis“ (Ersetzungsstrategie 1) oder „ein Ereignis“ (Ersetzungsstrategie 2) angenommen. Für die Kontrollbehandlung PEG + RBV wurde für die entsprechenden Patienten jeweils [16] „kein Ereignis“ angenommen. Für die Endpunkte Tod und SUE wurden diese zusätzlichen Auswertungen mit Ersetzungsverfahren nicht durchgeführt.

In Abschnitt 1.3.1.1 der Unterlagen des pU werden neben einer erneuten Darstellung der Ergebnisse der Safety Analysis (s. o.) auch zwei Analysen der Häufigkeiten von UEs präsentiert, in denen nur der Zeitraum bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn berücksichtigt wird. Hier wurde ebenfalls für Patienten, die die Behandlung bereits vor Erhalt der Erstmedikation abgebrochen haben, im Therapiearm SOF + RBV entweder „kein Ereignis“ oder „ein Ereignis“ und im Kontrollarm PEG + RBV jeweils „kein Ereignis“ angenommen. Für die Endpunkte Tod und SUE entfielen diese zusätzlichen Auswertungen.

In den vom pU vorgelegten Analysen werden alle Teilnehmer der Studie berücksichtigt, unabhängig vom Genotyp. Die Patienten der Studie FISSION wiesen im Wesentlichen den Genotyp 2 oder 3 auf: Von den Patienten, die mindestens 1 Studienmedikation erhielten, besaßen 71,9% Genotyp 3, 27,5% Genotyp 2. Nach Angabe des pU ist nicht anzunehmen, dass der HCV-Genotyp die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse beeinflusst. Selbst wenn diese Annahme für Nebenwirkungen der Therapie gelten würde (wozu der pU jedoch keine Nachweise vorlegt), wäre dies keine ausreichende Begründung dafür, dass die Effekte auf UE nicht vom Genotyp abhängen. Denn bei der Erhebung von UE werden neben „echten“ Nebenwirkungen auch andere unerwünschte Ereignisse erfasst wie z.B. solche, die durch die Erkrankung selbst entstehen. Das Ergebnis einer Auswertung der Gesamtpopulation kann ohne entsprechende Nachweise daher nicht auf die Teilpopulation der Patienten mit Genotyp 2 übertragen werden. Da sowohl die Analysen in Abschnitt 1.3.1 als auch die Analysen in Abschnitt 1.3.1.1 der Unterlagen des pU für die Gesamtpopulation durchgeführt wurden,

können deren Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung für eine Population mit Genotyp 2 herangezogen werden.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass das Vorgehen des pU nicht nachvollziehbar ist, denn in der Dossierbewertung A14-05 wurde auf das Problem fehlender Auswertungen nach Genotyp hingewiesen [1]. Mit der jetzigen Vorlage der Analysen hat der pU lediglich selektiv einige der in der Dossierbewertung angesprochenen Punkte adressiert, aber weiterhin keine vollständige Datenbasis zur Verfügung gestellt, obwohl ihm dies möglich gewesen wäre. Es fehlen nach wie vor eine Auflistung der einzelnen UE, die bei Patienten mit Genotyp 2 aufgetreten sind, sowie jegliche Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen für Patienten mit Genotyp 2.

2.4 Zusammenfassende Bewertung

Die vom pU mit den Stellungnahmen als Anlage 1 nachgereichten Unterlagen ändern das Ergebnis der Nutzenbewertung (Dossierbewertung A14-05 [1]) nicht. Dies gilt sowohl für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 und HIV-Koinfektion, therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne HIV-Koinfektion als auch therapienaive Patienten mit Genotyp 2 ohne HIV-Koinfektion.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; A14-05 [online]. 29.04.2014 [Zugriff: 27.06.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 219). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-05_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Gilead. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 219: Sofosbuvir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-05. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/91/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Gilead. Sofosbuvir (Sovaldi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Chronische Hepatitis C; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 17.01.2014 [Zugriff: 27.06.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>.
4. Gilead. Part A: Drug Interaction Study between GS-7977 and Antiretroviral Therapy (ARV) Combinations of Efavirenz, Tenofovir and Emtricitabine; Efavirenz, Zidovudine and Lamivudine; Atazanavir/ritonavir, Tenofovir and Emtricitabine; Darunavir/ritonavir, Tenofovir and Emtricitabine; Raltegravir, Tenofovir and Emtricitabine in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus (HIV/HCV) Co-infected Patients. Part B: A Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus (HIV/HCV) Co-infected Patients. study no. P7977-1910; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
5. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A et al. Randomized trial comparing pegylated interferon α -2b versus pegylated interferon α -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009; 49(1): 22-31.
6. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18(13): F27-F36.
7. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(2): 86-96.
8. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol* 2012; 58(4): 663-668.

9. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(7): 597-605.
10. Gilead. A phase 3, multicenter, open-label study to investigate the efficacy and safety of GS-7977 with peginterferon alfa 2a and ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve subjects with chronic genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infection; study no GS-US-334-0110 (NEUTRINO); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
11. Gilead. The ATOMIC study: a multicenter, open-label, randomized, duration finding study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following oral administration of PSI-7977 in combination with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic HCV infection genotype 1, 4, 5, or 6; study no. P7977-0724; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-17 [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 27.06.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 107). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-25 [online]. 12.01.2012 [Zugriff: 27.06.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 115). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
14. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hezode C, Zeuzem S et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection--a randomized trial. *Gastroenterology* 2013; 145(5): 1035-1044 e1035.
15. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 1014-1024.
16. Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the safety and efficacy of PSI-7977 and ribavirin for 12 weeks compared to pegylated interferon and ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve patients with chronic genotype 2 or 3 HCV infection: study no P7977-1231 (FISSION); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.