

Festlegung von Subgruppen aus Sicht der wissenschaftlichen Medizin



Prof. Dr. Stefan Zeuzem
AWMF im Dialog – 29. Juni 2015

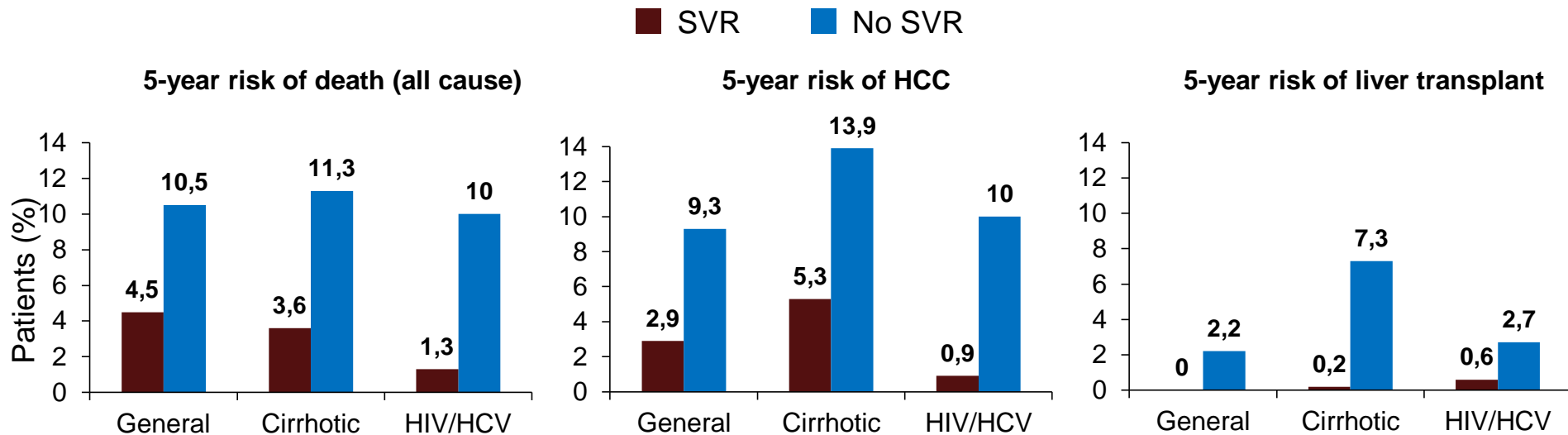
Disclosures

- Consultancies, Clinical Investigator, and Honoraria for lectures:
Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD

Impact of SVR on the Course of the Disease

SVR is associated with a reduced mortality, HCC and transplant

Meta-analysis of 129 studies of IFN-based therapy in 34,563 HCV patients



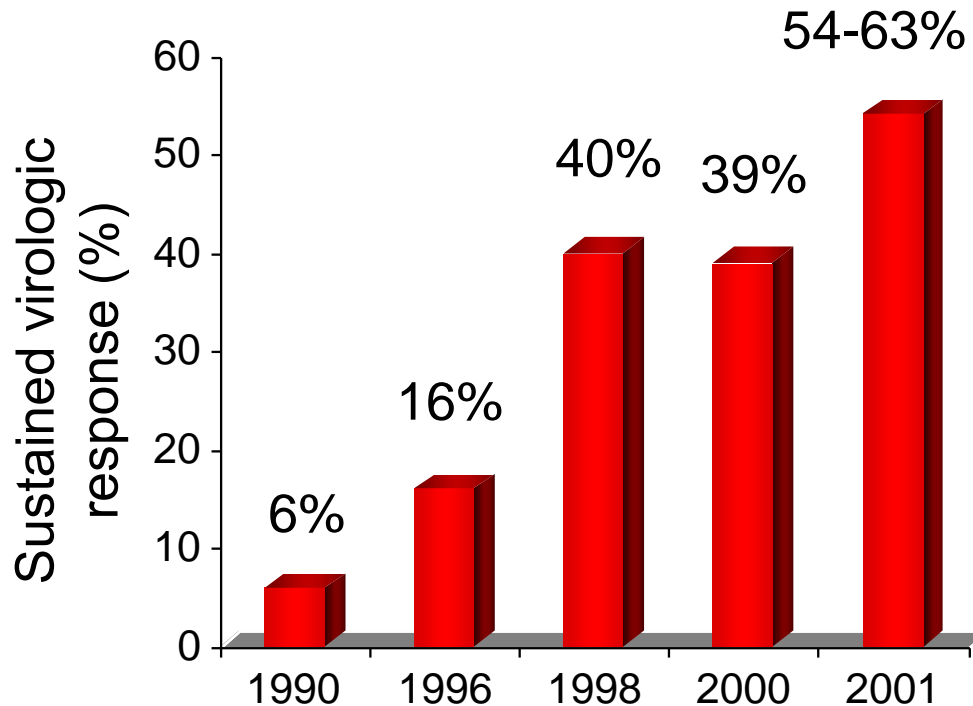
- Achieving SVR was associated with:
 - **62–84%** reduction in all-cause mortality
 - **68–79%** reduction in risk of HCC
 - **90%** reduction in risk of liver transplant

SVR – Patient-relevant End Point ?

- According to the German IQWiG Institute
 - SVR is surrogate end-point
 - SVR is not a validated patient-relevant end-point
 - After major criticisms of scientific associations (DGVS, DGIM) at the G-BA: some non-quantifiable benefit, reduction of HCC risk possible
 - SVR is a sufficiently validated surrogate for the patient-relevant end-point „hepatocellular carcinoma“ (2015)

Treatment of Hepatitis C

Treatment of chronic hepatitis C



'90 IFNa 3x3 MU x 24 wks
Davis et al., NEJM 1989

'96 IFNa 3x3 MU x 48 wks
Poynard et al., NEJM 1995
Poynard et al., Hepatology 1996

'98 IFNa + Ribavirin
McHutchison et al., NEJM 1998
Poynard et al., Lancet 1998

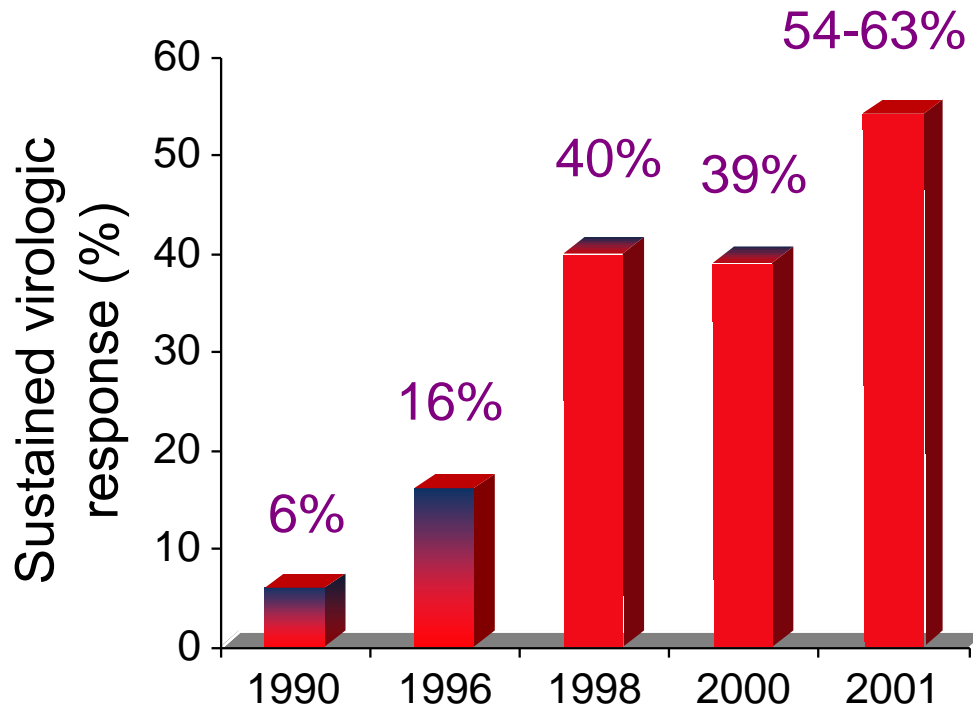
'00 PEG-IFNa2a
Zeuzem et al., NEJM 2000

'01 PEG-IFNa2b + RBV
Manns et al., Lancet 2001

'01 PEG-IFNa2a + RBV
Fried et al., NEJM 2002

'02 PEG-IFNa2a + RBV
Hadzyannis et al., Ann Intern Med 2004

Treatment of chronic hepatitis C



'90 IFNa 3x3 MU x 24 wks
Davis et al., NEJM 1989

'96 IFNa 3x3 MU x 48 wks
Poynard et al., NEJM 1995
Poynard et al., Hepatology 1996

'98 IFNa + Ribavirin
McHutchison et al., NEJM 1998
Poynard et al., Lancet 1998

'00 PEG-IFNa2a
Zeuzem et al., NEJM 2000

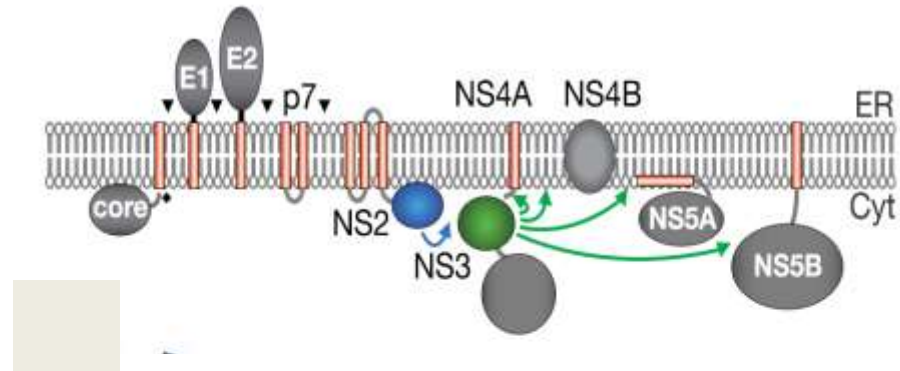
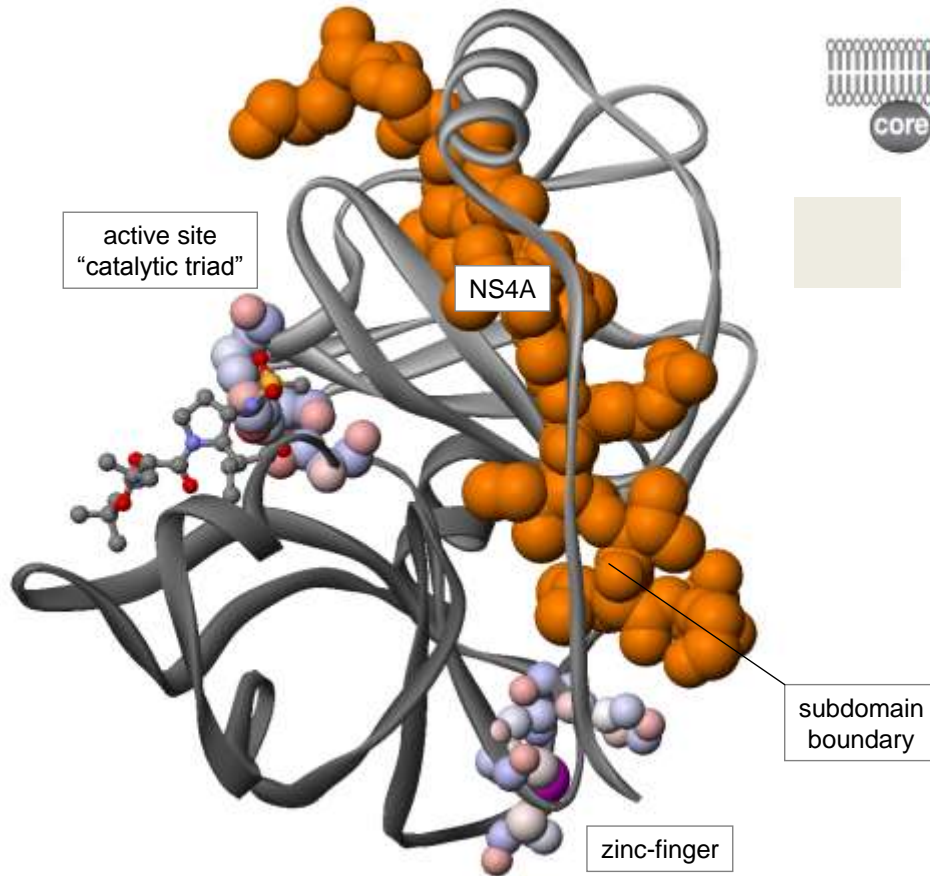
'01 PEG-IFNa2b + RBV
Manns et al., Lancet 2001

'01 PEG-IFNa2a + RBV
Fried et al., NEJM 2002

'02 PEG-IFNa2a + RBV
Hadzyannis et al., Ann Intern Med 2004

NS3 protease structure and function

Structure and function



STRUCTURE and FUNCTION

- NS3 protease domain (aa 1-181)
- serine protease
- chymotrypsine-like fold
 - polyprotein processing
- active site "catalytic triad" (His57, Asp81, Ser139)
- oxyanion hole (Gly137)
- zinc-finger (Cys97, Cys99, Cys145)
- NS4A is a cofactor that directs the localization of NS3 and modulates its enzymatic activities

Lorenz et al., *Nature* 2006

Kronenberger et al., *Clin Liver Dis* 2008

Shimakami et al. *Gastroenterology* 2011

Virologic response rates in treatment naive patients (no head-to-head data)

	ADVANCE (TVR)		SPRINT-2 (BOC)	
	PR + TVR	PR	PR + BOC	PR
RVR (wk 4)	66-68%	9%	-	-
Wk 8 (LI + 4 wk)	-	-	Not reported	Not reported
eEVR ¹	57-58%	8%	44%	N/A
EoT	81-87%	63%	71-76%	53%
Relapse	9%	28%	9%	22%
SVR (all)	69-75%	44%	63-66%	38%

RVR, rapid virologic response; LI, lead-in; eRVR, extended RVR; EoT, end of treatment; SVR, sustained virologic response

¹ Different definitions of eEVR in ADVANCE and SPRINT-2

Jacobson et al., NEJM 2011
 Reddy et al., APASL 2011
 Poordad et al., NEJM 2011

Telaprevir and Boceprevir - Safety

(no head-to-head data)

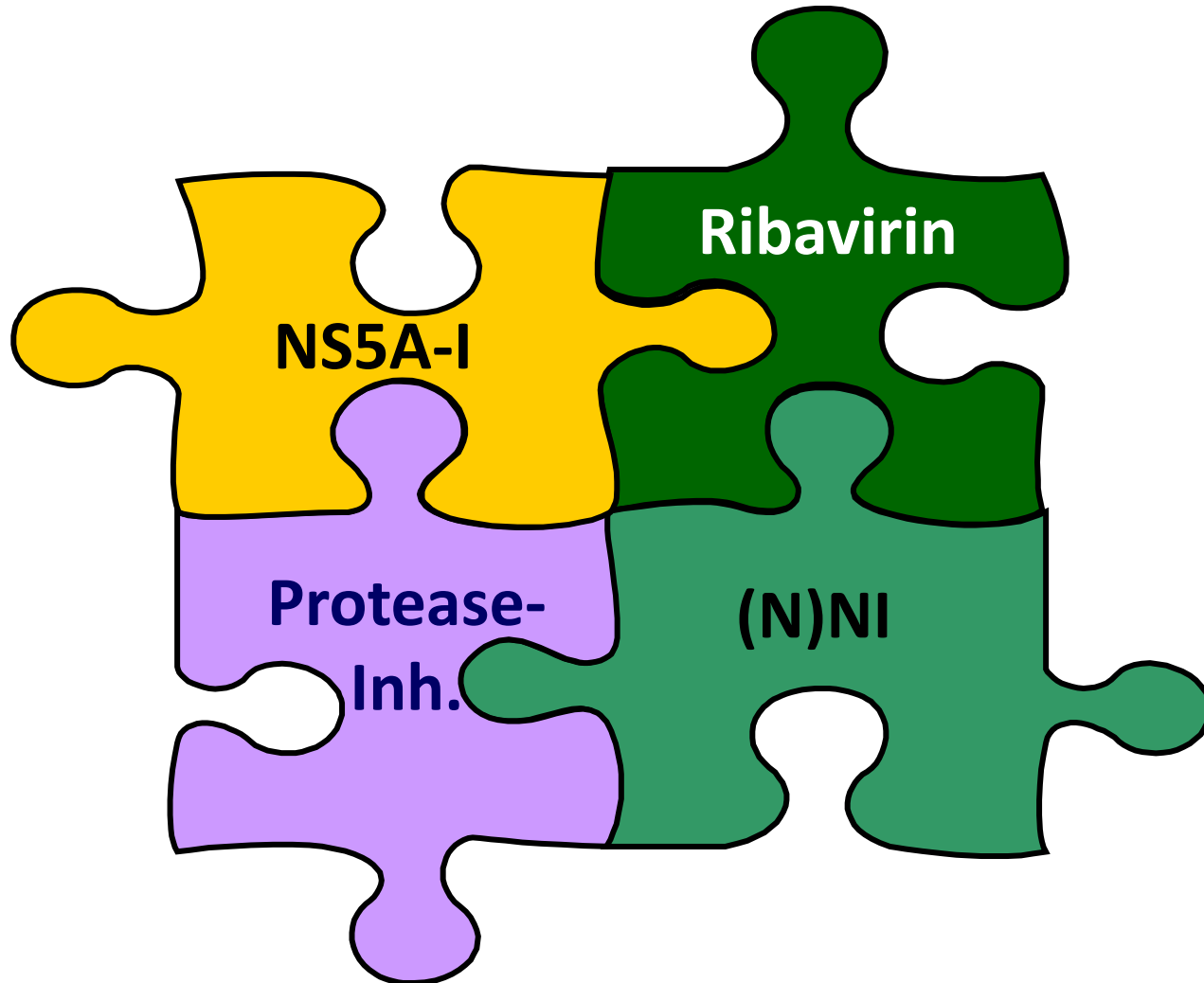
	ADVANCE (TVR)		SPRINT-2 (BOC)	
	TVR12/PR	PR	BOC RGT	PR
Discontinuation due to AEs	10%	7%	12%	16%
Discontinuation due to rash	7%	1%		
Anemia (<10 / < 8.5 g/dL)	36% / 9%	14% / 2%	45% / 5%	26% / 4%
Use of EPO	Not permitted		43%	24%

Jacobson et al., NEJM 2011
Poordad et al., NEJM 2011



TVR-associated rash during triple therapy (grade 3)

DAA Combination Therapy



Simeprevir – Nutzenbewertung gemäß §35 a SGB V

Simeprevir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Fragestellung	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1) Therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1	Q80K-Polymorphismus: nein	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	Q80K-Polymorphismus: ja	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	IL28B-Genotyp: CT / TT	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	IL28B-Genotyp: CC	Zusatznutzen nicht belegt
2) Vorbehandelte Relaps-Patienten mit CHC-GT1		Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
3) Vorherige Non-Responder		Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
4) Patienten mit CHC-GT 4		Zusatznutzen nicht belegt

G-BA: 1-3) Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; 4) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

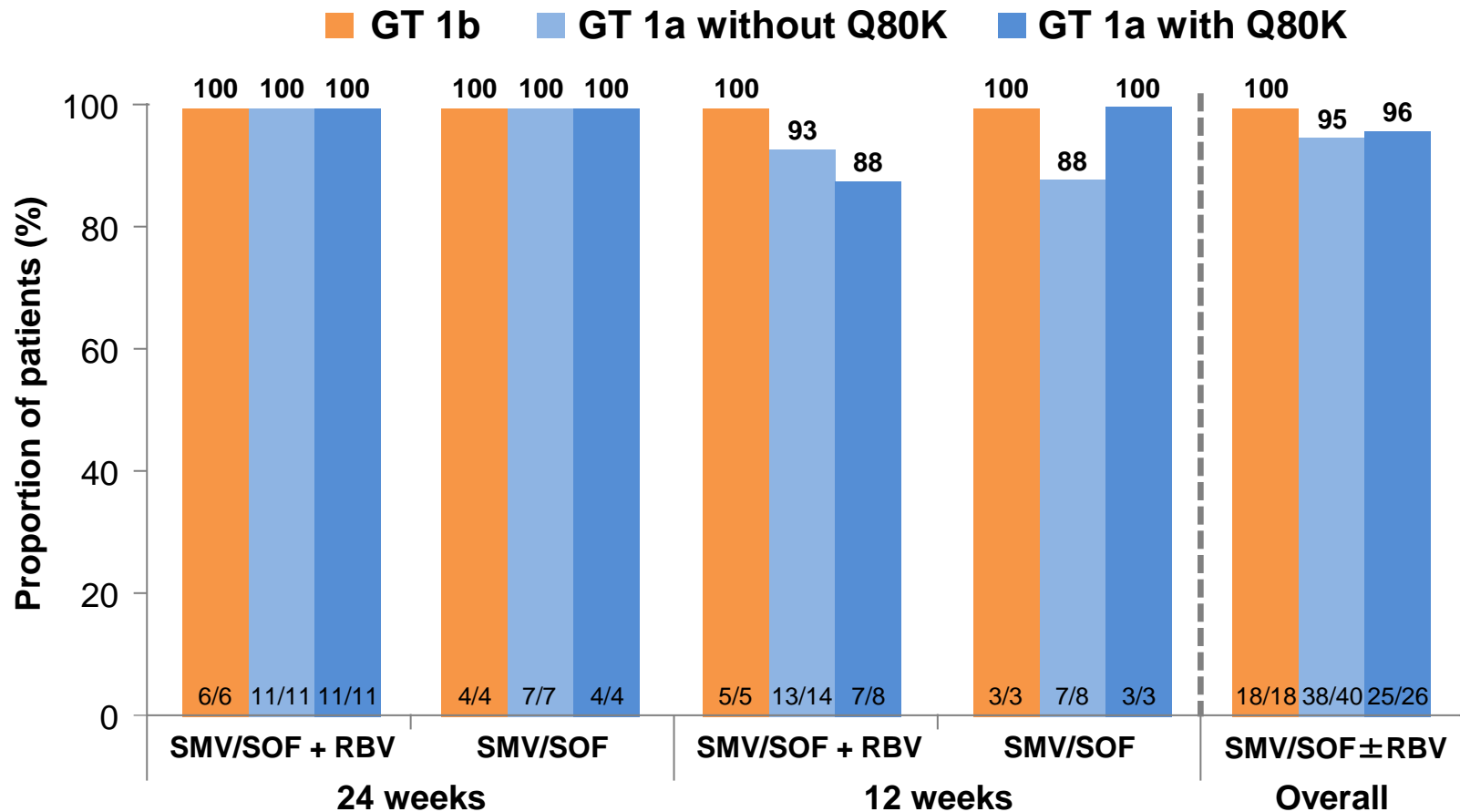
Subpopulationen

- Differenzierung „Therapie-naiv“ vs „Therapie-erfahren“ klinisch möglich und sinnvoll
- Differenzierung nach Viruspolymorphismus „Q80K“ problematisch
 - Kein kommerzieller Test verfügbar
 - Kostenübernahme der Krankenkassen ?
 - Keine quantitative Definition („Deep-sequencing“ vs „Populations-Sequencing“)
 - Q80K kann z.B. bei Verlängerung der Therapiedauer klinisch ohne Bedeutung sein
- Differenzierung nach „IL28B“ (Wirtspolymorphismus) problematisch
 - Kein kommerzieller Test
 - Kostenübernahme der Krankenkassen ?

Subpopulationen

- Keine Differenzierung zwischen „mit“ und „ohne“ Leberzirrhose
- Differenzierung bei „Therapie-erfahrenen“ Patienten zwischen „Relapse“ und „Non-Response“ häufig schwierig
 - Keine HCV-RNA Messungen in der Ersttherapie
 - Überweisung des Patienten an anderen Behandler zur Retherapie (und fehlende Unterlagen)
- Differenzierung nach HCV-Genotypen klinisch möglich und sinnvoll
 - Nicht alle HCV Genotypen benötigen Phase 3 Daten, „proof-of-concept“ ausreichend

COSMOS Cohort 2: SVR12 by GT 1 subtype and baseline NS3 Q80K polymorphism*

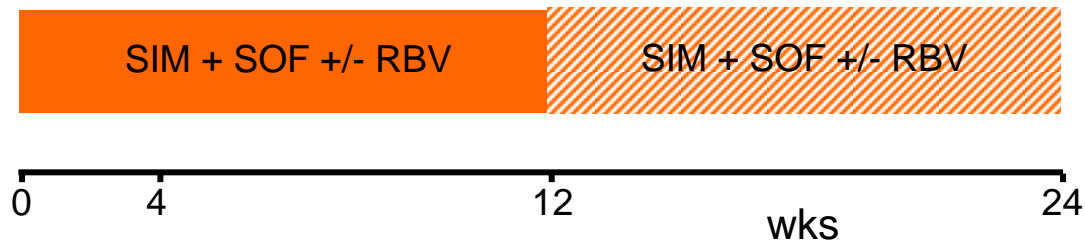


*Excluding patients who discontinued for non-virological reasons

Simeprevir plus Sofosbuvir in Pts with CHC

- 150 mg Simeprevir (one tablet) qd with food
- 400 mg Sofosbuvir (one tablet) qd with food

Patients with GT 1 or 4 infection +/- cirrhosis



- Includes treatment-naïve patients or patients who failed prior treatment with peginterferon alfa and ribavirin with or without cirrhosis.
- Simeprevir with sofosbuvir should only be used in patients who are intolerant to or ineligible for interferon therapy, and are in urgent need of treatment. Ribavirin could be added based on a clinical assessment of each individual patient.
- The recommended treatment duration is 12 weeks. A longer treatment duration (up to 24 weeks) of simeprevir with sofosbuvir (with or without ribavirin) could be considered based on an individual basis.
- Interferon-free regimens with simeprevir have not been investigated in phase 3 studies. The optimal regimen and treatment duration have not been established

Simeprevir – Nutzenbewertung gemäß §35 a SGB V

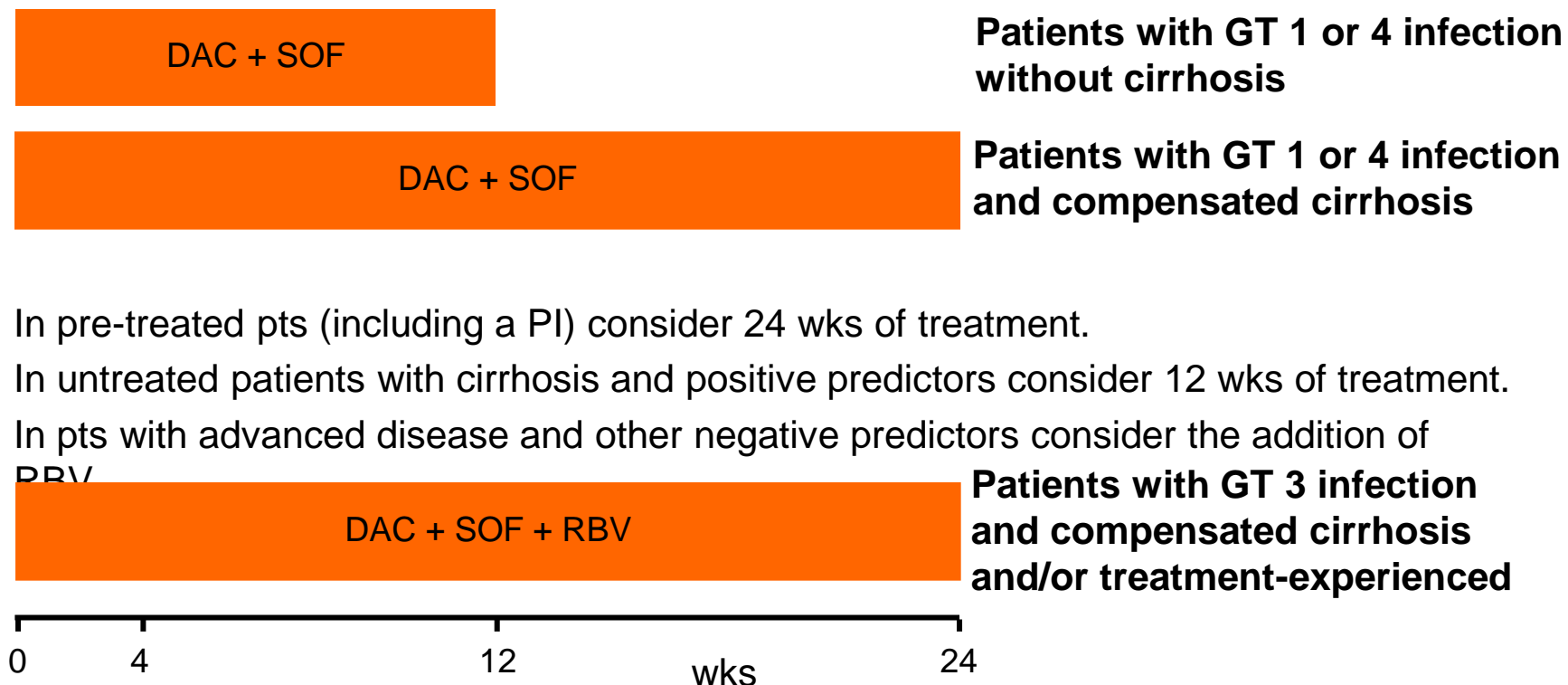
Ergänzende Darstellung von vorgelegten Daten zu Studien mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption

Gemäß ergänzendem Auftrag des G-BA wurden Studien bewertet, die der pU für Patienten vorgelegt hat, für die Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption angewendet werden kann. Der pU benennt in seinem Dossier in dieser Therapiesituation keine zweckmäßige Vergleichstherapie und legt eine RCT vor, deren Behandlungsarme alle Simeprevir enthalten. Zusammenfassend ist die vom pU herangezogene COSMOS-Studie aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption zu untersuchen:

- es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die für eine Behandlung mit Interferon grundsätzlich geeignet waren, für die keine Unverträglichkeit erkennbar war und bei denen die Behandlung mit der interferonfreien Therapieoption mit Simeprevir nicht dringend war,
- die Patienten wurden teilweise nicht zulassungskonform behandelt,
- es erfolgte kein adäquater Vergleich, um den Zusatznutzen von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir als interferonfreie Therapieoption nachzuweisen.

Daclatasvir plus Sofosbuvir in Pts with CHC

- 60 mg (one tablet) qd with or without food
(30 mg with strong CYP3A4 inhibitors and 90 mg with moderate CYP3A4 inducers)



- In pre-treated pts (including a PI) consider 24 wks of treatment.
- In untreated patients with cirrhosis and positive predictors consider 12 wks of treatment.
- In pts with advanced disease and other negative predictors consider the addition of

RBV

- Patients with GT 3 infection and compensated cirrhosis and/or treatment-experienced

- Data for DAC + SOF x 12 wks only for HCV-1 treatment-naive pts available.
- Data for DAC + SOF +/- RBV only for pts without cirrhosis available.
- Recommendation for DAC + SOF in HCV-4 extrapolated from HCV-1 pts.

Subpopulationen zu SOF/DCV

- Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotype 1 Anhaltspunkt, gering
- Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotype 1 Zusatznutzen nicht belegt
- Therapieerfahrene Patienten, Genotype 1 Zusatznutzen nicht belegt

Subpopulationen nach Histologie

Probleme der Leberbiopsie:

- Invasives Verfahren mit relevanter Morbidität und (minimaler) Mortalität
- Kein Goldstandard, da hohe „Sample“- und „Interobserver“-Variabilität

Alternativen:

- Biochemische Parameter suboptimal
- Elastographie-Verfahren in Praxen und den meisten Krankenhäusern nicht verfügbar

Phase III Trials of Approved IFN-free Regimens (HCV 1)

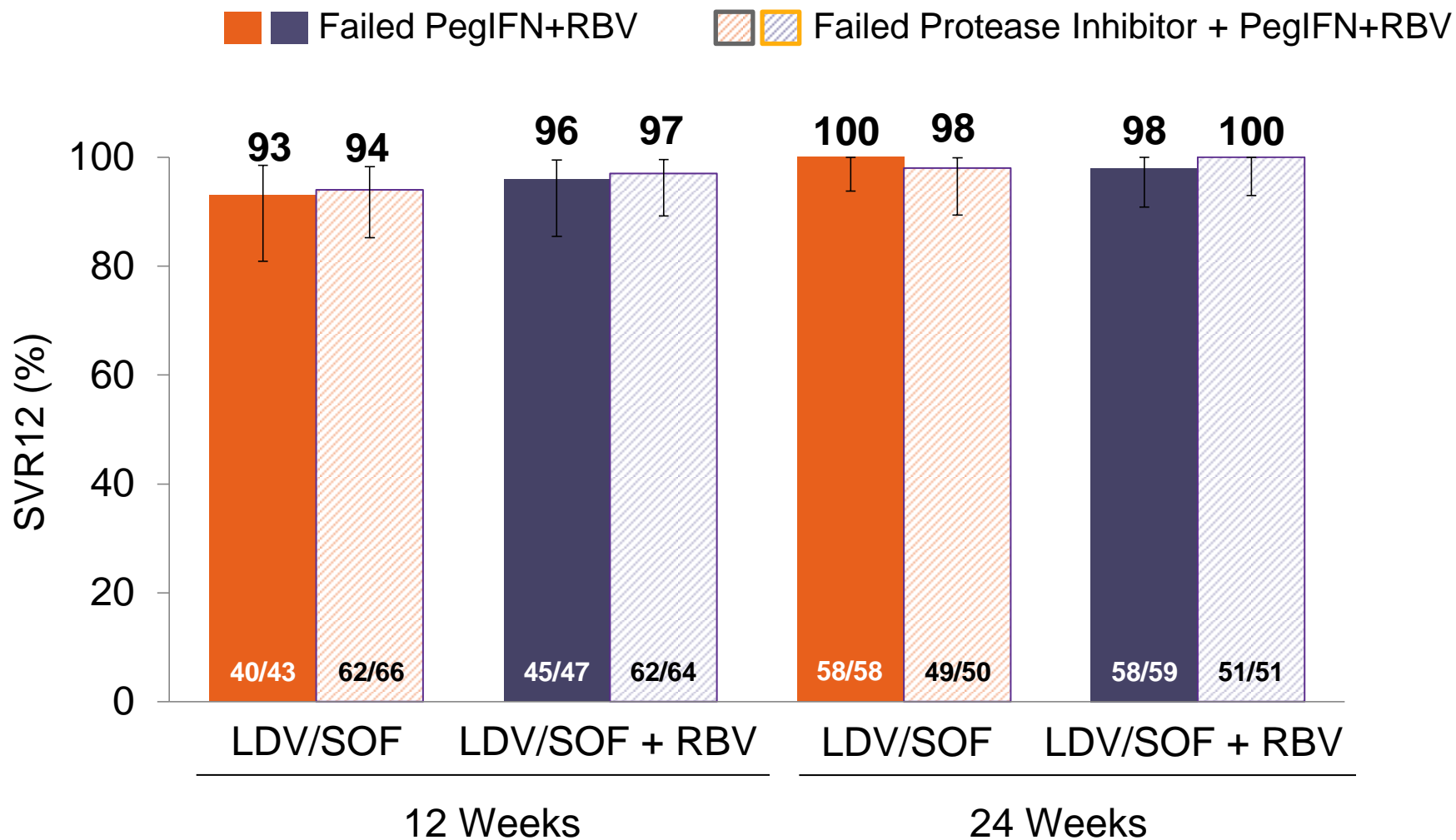
**Sofosbuvir + Ledipasvir
± RBV**

ION-1: Reasons for Not Achieving SVR

Patients, n (%)	12 Weeks		24 Weeks	
	LDV/SOF n=214	LDV/SOF+RBV n=217	LDV/SOF n=217	LDV/SOF+RBV n=217
SVR12	211 (99)	211 (97)	212 (98)	215 (99)
Breakthrough	0	0	1 (<1)	0
Relapse	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Lost to Follow-Up	2 (<1)	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)
Withdrew Consent	0	2 (<1)	1 (<1)	0

- Single on-treatment breakthrough was due to non-adherence
- Two of 865 subjects (0.23%) had post-treatment relapse
 - Both had NS5A-resistant variants at baseline and at relapse
- 16% of all subjects had NS5A RAVs at baseline, with 96% achieving SVR

ION-2: SVR12 in PegIFN+RBV vs. PI+PegIFN+RBV Failures



Error bars represent 95% confidence intervals

Subpopulation - Koinfektionen

IQWiG:

Fragestellung 1d: CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion

Der vom pU für Fragestellung1d (CHC Genotyp1, Patienten mit HIV-Koinfektion) vorgelegte historische Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

G-BA:

Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1: Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Subpopulation - Koinfektionen

- Relevanz viraler Koinfektionen
 - HCV/HIV
 - HBV/HCV
 - HBV/HDV/HCV
 - HBV/HDV/HCV/HIV
- Beurteilung nur bei HCV Genotyp 1
 - Andere HCV-Genotypen
 - Viruspolymorphismen
 - Wirtspolymorphismen
 - Histologie
 -

Andere Subpopulationen

- Dekompensierte Leberzirrhose
- Prä- bzw. post-Lebertransplantation
- Patienten mit (kurativ) behandeltem HCC
- HCV-assoziierte extrahepatische Erkrankungen
 - Kryoglobulinämie
 - B-Zell Lymphome
 - Glomerulonephritis
- Eingeschränkte Niereninsuffizienz
- Hämodialyse

Empfehlungen zur Bewertung von Subpopulationen

- Bewertung des Zusatznutzens eines Medikaments in möglichst wenige Subgruppen
- Diagnostik zur Einteilung in die Subgruppen muss klinisch-praktischer Standard sein
- Subgruppenbildung muß klinisch/biologisch plausibel und relevant sein
- Zielpopulationen $\leq 5\%$ sind (zumeist) nicht weiterführend für die Bewertung eines Zusatznutzens
- Fachinformation (und Leitlinie) müssen das Primat in der Behandlungsindikation von Subpopulationen haben

Problems – clinician view

- No consistency between SmPC, IQWiG dossier, G-BA decision, and guidelines
- Uncertainties concerning prescriptions and fear of financial regress
- Threatening of physicians by health insurances
- Price negotiations with the „GKV-Spitzenverband“ and concurrent negotiations and contracts with individual insurances
- Selective contracts are not transparent („Wirtschaftlichkeitsgebot“ ?)

