

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.08.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich unter Berücksichtigung der Fachinformation von SOF/VEL/VOX zunächst 7 Fragestellungen. Die Fragestellungen 1 bis 6 werden zusätzlich für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose (Fragestellungen 1.1, 2.1, 3.1, 4.1, 5.1 und 6.1) und mit kompensierter Zirrhose (Fragestellungen 1.2, 2.2, 3.2, 4.2, 5.2 und 6.2) unterteilt.

Es ergeben sich somit für die Nutzenbewertung 13 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX

| Fragestellung | | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|-----------------|---------------------------|---|--|
| Nutzenbewertung | Modul 4 A | | |
| 1 | A1 | DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1 | |
| 1.1 | A1.1 | ohne Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) |
| 1.2 | A1.2 | mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir |
| 2 | A2 | DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2 | |
| 2.1 | A2.1 | ohne Zirrhose | Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir |
| 2.2 | A2.2 | mit kompensierter Zirrhose | Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir |
| 3 | A3 | DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 | |
| 3.1 | A3.1 | ohne Zirrhose | Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir |
| 3.2 | A3.2 | mit kompensierter Zirrhose | Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir |
| 4 | A4 | DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4 | |
| 4.1 | A4.1 | ohne Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin |
| 4.2 | A4.2 | mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir |
| 5 | A5 | DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5 | |
| 5.1 | A5.1 | ohne Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir |
| 5.2 | A5.2 | mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir |
| 6 | A6 | DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6 | |
| 6.1 | A6.1 | ohne Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir |
| 6.2 | A6.2 | mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir |
| 7 | B1.1–B6.2, C ^b | DAA-erfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC | Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie vor allem bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen. ^c |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Der pU unterteilt die Fragestellung 7 nach Vorbehandlung mit einem NS5A-Inhibitor und für NS5A-naive Patientinnen und Patienten weiter nach Genotyp und teilweise Zirrhosestatus. In den daraus resultierenden Fragestellungen des pU (B1.1–B6.2, C) weicht die jeweilige Vergleichstherapie des pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Fragestellung 7 ab.

c: Es wird gemäß Festlegung des G-BA davon ausgegangen, dass interferonbasierte Schemata für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen.

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NS: Nichtstruktur-Protein; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU schließt sich für die Fragestellungen 1.1 bis 6.2 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die nicht mit direkt antiviral wirkenden Substanzen [DAA] vorbehandelt sind – im Weiteren als DAA-naive Erwachsene bezeichnet) der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA an.

Für die Fragestellung 7 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit DAA vorbehandelt sind – im Weiteren als DAA-erfahrene Erwachsene bezeichnet) weicht der pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

| Fragestellung | Indikation | Intervention | Vergleichstherapie des pU | Vorgelegte Daten des pU ^a |
|---------------|---|----------------------------------|-------------------------------|--|
| 1 | DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1 | | | |
| 1.1 | ohne Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 8 Wochen | LDV/SOF für 8 oder 12 Wochen | weitere Untersuchungen: Betrachtung des SOF/VEL/VOX-Arms einer RCT (POLARIS-2) ohne Darstellung von Evidenz zur Vergleichstherapie |
| 1.2 | mit kompensierter Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 12 Wochen | LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen | – |
| 2 | DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2 | | | |
| 2.1 | ohne Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 8 Wochen | SOF/VEL für 12 Wochen | RCT (POLARIS-2: Teilpopulation) |
| 2.2 | mit kompensierter Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 12 Wochen | SOF/VEL für 12 Wochen | – |
| 3 | DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 | | | |
| 3.1 | ohne Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 8 Wochen | SOF/VEL für 12 Wochen | RCT (POLARIS-2: Teilpopulation) |
| 3.2 | mit kompensierter Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 8 oder 12 Wochen | SOF/VEL für 12 Wochen | RCT (POLARIS-3: Gesamtpopulation) |
| 4 | DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4 | | | |
| 4.1 | ohne Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 8 Wochen | LDV/SOF für 12 Wochen | weitere Untersuchungen: Betrachtung des SOF/VEL/VOX-Arms einer RCT (POLARIS-2) ohne Darstellung von Evidenz zur Vergleichstherapie |
| 4.2 | mit kompensierter Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 12 Wochen | LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen | – |
| 5 | DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5 | | | |
| 5.1 | ohne Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 8 Wochen | LDV/SOF für 12 Wochen | weitere Untersuchungen: Betrachtung des SOF/VEL/VOX-Arms einer RCT (POLARIS-2) ohne Darstellung von Evidenz zur Vergleichstherapie |
| 5.2 | mit kompensierter Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 12 Wochen | LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen | – |
| 6 | DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6 | | | |
| 6.1 | ohne Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 8 Wochen | LDV/SOF für 12 Wochen | weitere Untersuchungen: Betrachtung des SOF/VEL/VOX-Arms einer RCT (POLARIS-2) ohne Darstellung von Evidenz zur Vergleichstherapie |
| 6.2 | mit kompensierter Zirrhose | SOF/VEL/VOX für 12 Wochen | LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen | – |

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen (Fortsetzung)

| Fragestellung | Indikation | Intervention | Vergleichstherapie des pU | Vorgelegte Daten des pU ^a |
|--|---|---------------------------|--|--|
| 7 | DAA-erfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC | SOF/VEL/VOX für 12 Wochen | NS5A-naiv | |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genotypen 1, 4, 5 und 6 <ul style="list-style-type: none"> ▫ ohne Zirrhose: LDV/SOF für 12 Wochen ▫ mit kompensierter Zirrhose: LDV/SOF für 24 Wochen | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genotypen 1 und 4 <ul style="list-style-type: none"> ▫ weitere Untersuchungen: Betrachtung der SOF/VEL/VOX-Arme zweier RCTs (für Genotyp 1: POLARIS-4 und TRILOGY-3; für Genotyp 4: POLARIS-4) ohne Darstellung von Evidenz zur Vergleichstherapie ▪ Genotypen 5 und 6 <ul style="list-style-type: none"> ▫ – |
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genotypen 2 und 3: SOF/VEL für 12 Wochen | RCT (POLARIS-4; je Genotyp eine Teilpopulation) |
| | | | NS5A-erfahren: SOF/VEL + RBV für 24 Wochen | weitere Untersuchungen: Betrachtung der SOF/VEL/VOX-Arme zweier RCTs (POLARIS-1 und TRILOGY-3) ohne Darstellung von Evidenz zur Vergleichstherapie |
| <p>a: Der pU legt für alle Fragestellungen keine Daten zu HBV- oder HIV-koinfizierten Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p> | | | | |

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst nach Art der vom pU vorgelegten Daten für die einzelnen Fragestellungen beschrieben.

Fragestellungen 2.1 (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2 und ohne Zirrhose) und 3.1 (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3 und ohne Zirrhose): Studie für direkte Vergleiche

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Fragestellungen 2.1 und 3.1 wurde die Studie POLARIS-2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden DAA-

naive Erwachsene mit CHC aller Genotypen. Für Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp 1, 2, 3 oder 4 erfolgte eine Randomisierung stratifiziert nach Vorbehandlung, Genotyp und Zirrhosestatus (außer für den Genotyp 3, für den nur Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen werden sollten). Die randomisierte Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1. Patientinnen und Patienten mit Genotyp 5 oder nicht bestimmbarem Genotyp, inklusive Genotyp 6, wurden ausschließlich im SOF/VEL/VOX-Arm eingeschlossen. Koinfektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) waren Ausschlusskriterien in der Studie.

In den für die Fragestellungen 2.1 und 3.1 relevanten Teilpopulationen (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 2 beziehungsweise Genotyp 3, jeweils ohne Zirrhose) wurden die Interventionen SOF/VEL/VOX und SOF/VEL gemäß Fachinformationen eingesetzt. Die relevanten Teilpopulationen umfassen für die Fragestellung 2.1 49 Patientinnen und Patienten im SOF/VEL/VOX-Arm und 40 im SOF/VEL-Arm und für die Fragestellung 3.1 91 im SOF/VEL/VOX-Arm und 90 im SOF/VEL-Arm.

Die geplante maximale Nachbeobachtungsdauer für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) betrug 24 Wochen nach Therapieende. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls maximal 24 Wochen nach Therapieende erhoben. Unerwünschte Ereignisse (UE) und Todesfälle sollten in der Studie bis 30 Tage nach Therapieende nachbeobachtet werden.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, eingeschlossen über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24), wird das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen. Für alle weiteren eingeschlossenen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen.

Ergebnisse

Für die Fragestellungen 2.1 und 3.1 zeigt sich bei keinem der eingeschlossenen Endpunkte (Gesamtmortalität, hepatozelluläres Karzinom, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende UE [SUE] und Abbruch wegen UE) ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder für einen höheren oder geringeren Schaden von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen oder höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Es besteht jedoch eine Unsicherheit bei spezifischen UE. Der pU liefert für die Teilpopulationen lediglich Auswertungen für eine Auswahl an bevorzugten Begriffen (PTs). Auswertungen für weitere PTs sowie nach Systemorganklassen (SOCs) liefert der pU nicht.

Fragestellung 3.2 (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose): Studie für direkte Vergleiche***Studienpool und Studiencharakteristika***

Für die Fragestellung 3.2 wurde die Studie POLARIS-3 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, multi-zentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose. Koinfektionen mit HIV oder HBV waren Ausschlusskriterien in der Studie.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Vorbehandlung im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt. In die Behandlungsarme SOF/VEL/VOX und SOF/VEL wurden jeweils 110 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Die Interventionen wurden gemäß Fachinformationen für 8 Wochen (SOF/VEL/VOX) beziehungsweise 12 Wochen (SOF/VEL) eingesetzt. Die Fachinformation zu SOF/VEL/VOX erlaubt für Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose auch eine Behandlungsdauer von 12 Wochen. Für einen Vergleich von SOF/VEL/VOX über 12 Wochen liegen keine Daten vor.

Die geplante maximale Nachbeobachtungsdauer für das SVR betrug 24 Wochen nach Therapieende. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls maximal 24 Wochen nach Therapieende erhoben. UE und Todesfälle sollten in der Studie bis 30 Tage nach Therapieende nachbeobachtet werden.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, eingeschlossen über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24), wird das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen. Für alle weiteren eingeschlossenen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch angesehen.

Ergebnisse***Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die eingeschlossenen Endpunkte Gesamtmortalität, hepatozelluläres Karzinom und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den Short Form-36 Health Survey [SF-36]) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Übelkeit und Diarrhö

Für die Endpunkte Übelkeit und Diarrhö zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SOF/VEL/VOX gegenüber SOF/VEL. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL.

Fragestellung 7 (DAA-erfahrene Erwachsene mit CHC)

Für die Fragestellung 7 hat der G-BA nach der Einreichung des Dossiers als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Es wurden keine RCTs für direkte Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für DAA-erfahrene Erwachsene weichen die Vergleichstherapien des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab (siehe Tabelle 3). Der pU schließt für DAA-erfahrene Erwachsene, die nicht mit einem Inhibitor des Nichtstruktur-Proteins 5A (NS5A) vorbehandelt waren (im Weiteren als NS5A-naive Erwachsene bezeichnet) und den CHC-Genotyp 2 oder 3 aufweisen, eine RCT für einen direkten Vergleich ein. Es handelt sich dabei um die Studie POLARIS-4, in der SOF/VEL/VOX mit der Vergleichstherapie des pU (SOF/VEL) verglichen wurde. Für weitere Teilpopulationen der DAA-erfahrenen Erwachsenen legt der pU Daten ausschließlich für SOF/VEL/VOX – ohne Vergleichsdaten – oder insgesamt keine Daten vor.

DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC

Für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene schließt der pU für den Genotyp 2 und 3 je eine Teilpopulation der RCT POLARIS-4 ein, in der SOF/VEL/VOX mit SOF/VEL verglichen wurde. Die Studie POLARIS-4 ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Der Grund hierfür ist, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie POLARIS-4 nicht umgesetzt ist. So wurde in der Studie nicht patientenindividuell unter Beachtung der Vortherapie(n), des Genotyps und möglicher Kreuzresistenzen im Vergleichsarm eine der mehreren verfügbaren Therapieoptionen gewählt. Stattdessen wurden alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit SOF/VEL behandelt.

In der Studie zeigt sich beispielsweise zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL/VOX gegenüber SOF/VEL für das SVR12 bei Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose, woraus der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet. Jedoch wird in der Fachinformation zu SOF/VEL darauf hingewiesen, dass für diese Patientengruppe die Zugabe von RBV erwogen werden kann. Diese Option war in der Studie POLARIS-4 nicht gegeben. Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten dieser Patientengruppe bei Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes SOF/VEL + RBV oder eine andere Therapieoption erhalten hätten, die zu einem besseren Ergebnis als die Behandlung mit SOF/VEL geführt hätte und sich dann für das SVR12 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt hätte.

Für NS5A-naive Erwachsene mit den Genotypen 1 und 4 legt der pU Daten ausschließlich für SOF/VEL/VOX (also ohne Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie) und für die Genotypen 5 und 6 weder für SOF/VEL/VOX noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor.

Aus den geschilderten Gründen liegen für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene keine geeigneten beziehungsweise keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Erwachsene mit CHC

Für DAA-erfahrene Erwachsene, die mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt waren (im Weiteren als NS5A-erfahrene Erwachsene bezeichnet), legt der pU Daten ausschließlich für SOF/VEL/VOX (also nicht für die zweckmäßige Vergleichstherapie) vor.

Obwohl er keine Vergleichsdaten vorlegt, beansprucht der pU für NS5A-erfahrene Erwachsene einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Der pU legt somit für NS5A-erfahrene Erwachsene keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, 4, 5 und 6 (jeweils ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose) sowie Genotyp 2 (mit kompensierter Zirrhose): keine geeigneten beziehungsweise keine Daten

Für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2 wurden keine RCTs für direkte Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für die Fragestellungen 1.1, 4.1, 5.1 und 6.1 legt der pU ausschließlich Daten für SOF/VEL/VOX vor; Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen. Für die Fragestellungen 1.2, 2.2, 4.2, 5.2 und 6.2 legt der pU insgesamt keine Daten (auch nicht zu SOF/VEL/VOX) vor. Somit liegen für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2 und 4.1 bis 6.2 keine geeigneten beziehungsweise keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX.

Tabelle 4: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--|
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1, ohne Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1, mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose | Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2, mit kompensierter Zirrhose | Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose | Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose | Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^{b, c} |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4, ohne Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4, mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5, ohne Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5, mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6, ohne Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6, mit kompensierter Zirrhose | Ledipasvir/Sofosbuvir | Zusatznutzen nicht belegt |
| DAA-erfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC | Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie vor allem bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen. ^d | Zusatznutzen nicht belegt |

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Patientinnen und Patienten mit HBV- oder HIV-Koinfektion wurden in der Studie nicht eingeschlossen.

c: In der herangezogenen Studie POLARIS-3 wurde Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen beim ebenfalls zulassungskonformen Einsatz von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen sind auf Basis der Studie nicht möglich.

d: Es wird gemäß Festlegung des G-BA davon ausgegangen, dass interferonbasierte Schemata für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen.

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Insgesamt ist für keine der Fragestellungen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CHC ein Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt. Für DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL.

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