

IQWiG-Berichte – Nr. 559

**Sofosbuvir/Velpatasvir/
Voxilaprevir
(chronische Hepatitis C) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-35
Version: 1.0
Stand: 13.11.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (chronische Hepatitis C) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.08.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-35

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Charlotte Guddat
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung, NCT02607800, NCT02639338, NCT02639247

Keywords: Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment, NCT02607800, NCT02639338, NCT02639247

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	15
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	17
2.4 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)	20
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2)	20
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2)	20
2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2) ..	20
2.5 Fragestellung 2.1: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose	21
2.5.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 2.1).....	21
2.5.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 2.1).....	21
2.5.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2.1).....	27
2.5.3.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 2.1)	27
2.5.3.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2.1)	28
2.5.3.3 Ergebnisse (Fragestellung 2.1)	30
2.5.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2.1)	35
2.5.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2.1).....	35
2.5.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2.1).....	36
2.5.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2.1)	37
2.5.5 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2.1).....	37
2.6 Fragestellung 3.1: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose	39
2.6.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 3.1).....	39
2.6.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 3.1).....	39

2.6.3	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3.1).....	43
2.6.3.1	Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3.1)	43
2.6.3.2	Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3.1)	44
2.6.3.3	Ergebnisse (Fragestellung 3.1)	44
2.6.3.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3.1)	48
2.6.4	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3.1).....	49
2.6.4.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3.1).....	49
2.6.4.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3.1)	50
2.6.5	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3.1).....	51
2.7	Fragestellung 3.2: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose	52
2.7.1	Eingeschlossene Studien (Fragestellung 3.2).....	52
2.7.2	Studiencharakteristika (Fragestellung 3.2).....	52
2.7.3	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3.2).....	58
2.7.3.1	Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3.2)	58
2.7.3.2	Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3.2)	59
2.7.3.3	Ergebnisse (Fragestellung 3.2)	61
2.7.3.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3.2)	66
2.7.4	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3.2).....	67
2.7.4.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3.2).....	67
2.7.4.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3.2)	69
2.7.5	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3.2).....	70
2.8	Fragestellung 7: DAA-erfahrene Erwachsene mit CHC	71
2.8.1	Studienpool (Fragestellung 7)	71
2.8.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 7).....	75
2.8.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 7).....	75
2.8.4	Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 7).....	75
2.9	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	76
2.10	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	78
2.10.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	78
2.10.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	81
2.10.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	81
2.10.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	83
2.10.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	86
2.10.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	86
2.10.2.3.2	Studienpool	89

2.10.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
2.10.2.4.1 Studiendesign und Population.....	90
2.10.2.4.2 Verzerrungspotenzial	91
2.10.2.4.3 Ergebnisse	93
2.10.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	99
2.10.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	99
2.10.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	99
2.10.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	100
2.10.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	100
2.10.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	101
2.10.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	103
2.10.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	103
2.10.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	103
2.10.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	104
2.10.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	104
3 Kosten der Therapie	105
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	105
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	105
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	105
3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation	105
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	109
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	109
3.2.1 Behandlungsdauer	109
3.2.2 Verbrauch	109
3.2.3 Kosten.....	110
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	110
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	110

3.2.6	Versorgungsanteile	110
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	110
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	111
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	111
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	111
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	114
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	115
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	117
5	Literatur	119
Anhang A	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	124
A.1	– DAA-naive Erwachsene mit CHC, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose.....	124
A.2	– DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose.....	126
Anhang B	– Ergänzende Darstellung der vom pU für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene eingeschlossenen Studie POLARIS-4.....	128
B.1	– Studiencharakteristika.....	128
B.2	– Ergebnisse.....	137
B.2.1	– Genotyp 1	139
B.2.2	– Genotyp 2.....	141
B.2.3	– Genotyp 3.....	144
B.2.4	– Gesamtpopulation: Häufige UE.....	147
Anhang C	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	149

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX.....	4
Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	6
Tabelle 4: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX.....	16
Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	18
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1).....	21
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)	22
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)	23
Tabelle 10: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)	25
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)	27
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1).....	28
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1).....	29
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1).....	31
Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)	32
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)	36
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose) (Fragestellung 2.1)	37
Tabelle 18: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1).....	39

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)	40
Tabelle 20: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)	42
Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1).....	45
Tabelle 22: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)	46
Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1).....	50
Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose) (Fragestellung 3.1)	51
Tabelle 25: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)	52
Tabelle 26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2).....	53
Tabelle 27: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)	54
Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)	56
Tabelle 29: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)	57
Tabelle 30: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)	59
Tabelle 31: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2).....	60
Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2).....	62
Tabelle 33: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2).....	63

Tabelle 34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)	68
Tabelle 35: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose) (Fragestellung 3.2).....	69
Tabelle 36: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3.2).....	69
Tabelle 37: Vom pU für DAA-erfahrene Erwachsene vorgelegte Daten	71
Tabelle 38: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	76
Tabelle 39: Zweckmäßige Vergleichstherapien und Vergleichstherapien des pU zur Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX	79
Tabelle 40: Zwischenschritte zum Herausrechnen von erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten	106
Tabelle 41: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	112
Tabelle 42: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	114
Tabelle 43: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	115
Tabelle 44: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.....	124
Tabelle 45: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)	126
Tabelle 46: Charakterisierung der Studie – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	129
Tabelle 47: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	130
Tabelle 48: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL..	131
Tabelle 49: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL..	133
Tabelle 50: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL..	135
Tabelle 51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	136
Tabelle 52: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.....	137
Tabelle 53: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.....	138

Tabelle 54: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	139
Tabelle 55: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.....	140
Tabelle 56: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	141
Tabelle 57: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.....	142
Tabelle 58: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	143
Tabelle 59: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	144
Tabelle 60: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL.....	145
Tabelle 61: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	146
Tabelle 62: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	147

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHC	chronische Hepatitis C
CLDQ-HCV	Hepatitis-C-Version des Fragebogens Chronic Liver Disease Questionnaire
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAA	Direct antiviral Agent (direkt antiviral wirkende Substanz)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DSV	Dasabuvir
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA	Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL28B	Interleukin-28B
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Lower Limit of Quantification (untere Quantifizierungsgrenze)
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
NS	Nichtstruktur-Protein
OBV	Ombitasvir
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
peg-IFN	Peginterferon
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
PTV	Paritaprevir
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r	Ritonavir
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form-36 Health Survey

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR12	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende
SVR24	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 24 Wochen nach Therapieende
UE	unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.08.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu

der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.10	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 bestimmbar 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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (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 [3] zunächst 7 Fragestellungen.

Erwachsene Patientinnen und Patienten, die nicht mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) vorbehandelt sind (im Weiteren als DAA-naive Erwachsene bezeichnet), stellen unterteilt nach Genotyp (1 bis 6) die Populationen der Fragestellungen 1 bis 6 dar. Erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit DAA vorbehandelt sind (im Weiteren als DAA-erfahrene Erwachsene bezeichnet), stellen die Population der Fragestellung 7 dar.

Die Fragestellungen 1 bis 6 unterteilt der pU zusätzlich in Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose (Fragestellungen 1.1, 2.1, 3.1, 4.1, 5.1 und 6.1) beziehungsweise mit kompensierter Zirrhose (Fragestellungen 1.2, 2.2, 3.2, 4.2, 5.2 und 6.2). Diese Unterteilung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für DAA-naive Erwachsene aufgrund der Unterschiede in für SOF/VEL/VOX zugelassenen Therapiedauern und zweckmäßigen Vergleichstherapien beibehalten.

Die Fragestellung 7 unterteilt der pU nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des Nichtstruktur-Proteins 5A (NS5A-Inhibitor) sowie teilweise nach Genotyp und Zirrhosestatus (siehe Abschnitte 2.10.1 und 2.10.2.1). Diese Unterteilung wird nicht übernommen, da die dafür vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes) keine weitere Aufteilung der Fragestellung erfordert.

Patientinnen und Patienten mit dekomensierter Zirrhose sind nicht Teil des Anwendungsgebiets von SOF/VEL/VOX [3]. Daher wird für diese Patientinnen und Patienten keine Fragestellung bearbeitet. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Es ergeben sich somit für die Nutzenbewertung 13 Fragestellungen, deren jeweilige Indikation und zweckmäßige Vergleichstherapie in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt sind.

Tabelle 5: 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 DAA-naiven Erwachsenen (Fragestellungen 1.1 bis 6.2) der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA an.

Für die DAA-erfahrenen Erwachsenen (Fragestellung 7) weicht der pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab (siehe Abschnitt 2.10.1).

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL/VOX (letzter Stand zum 13.06.2017)
- bibliografische Recherchen zu SOF/VEL/VOX (letzte Suche am 02.06.2017)
- Suchen in Studienregistern zu SOF/VEL/VOX (letzte Suche am 13.06.17)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 bis 6.2 und zu Vergleichstherapien des pU für die Fragestellung 7 (letzte Suche am 13.06.2017)
- Suchen in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 bis 6.2 und zu Vergleichstherapien des pU für die Fragestellung 7 (letzte Suche am 13.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL/VOX (letzte Suche am 24.08.2017)

Mit seiner Informationsbeschaffung hat der pU ausschließlich für die Fragestellungen 2.1, 3.1, 3.2 und 7 (davon erwachsene Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind – im Weiteren als NS5A-naive Erwachsene bezeichnet) Studien für direkte Vergleiche identifiziert. Auch durch eigene Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Innerhalb der Fragestellung 7 sucht der pU zusätzlich nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für adjustierte indirekte Vergleiche. Zusätzlich strebt der pU für eine Teilpopulation der Fragestellung 7 (erwachsene Patientinnen und Patienten, die mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind – im Weiteren als NS5A-erfahrene Erwachsene bezeichnet) Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen RCTs an.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Intervention	Vergleichstherapie des pU	Vorgelegte Daten des pU ^a
1	DAA-naive 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-naive 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-naive 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-naive 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-naive 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-naive 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 6: 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>				

Für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2 präsentiert der pU keine Ergebnisse aus direkten Vergleichen. Er stellt zwar für einige der Fragestellungen Ergebnisse einer Behandlung mit SOF/VEL/VOX dar, vergleicht diese aber nicht mit Ergebnissen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und beansprucht insgesamt für diese Fragestellungen keinen Zusatznutzen. Diese Fragestellungen werden nachfolgend zusammenfassend beschrieben (siehe Abschnitt 2.4). Für die weiteren Fragestellungen schließt der pU jeweils eine RCT für einen direkten Vergleich ein oder beansprucht auf Basis nicht vergleichender Daten einen Zusatznutzen. Die Nutzenbewertung dieser weiteren Fragestellungen erfolgt daher in einzelnen Abschnitten (siehe Abschnitte 2.5, 2.6, 2.7 und 2.8).

2.4 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)

2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2)

Wie in Abschnitt 2.3 erläutert, hat der pU mit seiner Informationsbeschaffung für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2 und 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 Studien für direkte Vergleiche von SOF/VEL/VOX gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie identifiziert. Auch durch eigene Überprüfung wurde keine relevante RCT identifiziert.

Für die Fragestellungen 1.1, 4.1, 5.1 und 6.1 stellt der pU zwar jeweils deskriptiv Ergebnisse der entsprechenden Teilpopulation des SOF/VEL/VOX-Arms der RCT GS-US-367-1172 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung POLARIS-2 genannt) [4] dar. Für diese Fragestellungen strebt der pU jedoch keine indirekten Vergleiche und auch keine Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien an. Der pU stellt keine Evidenz zur Vergleichstherapie dar. Somit liegen für diese Fragestellungen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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, sodass für diese Fragestellungen ebenfalls keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX vorliegen.

Zusammenfassend ergibt sich für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2 und 4.1 bis 6.2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-naiven Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1, 2 (mit kompensierter Zirrhose), 4, 5 und 6 legt der pU keine relevanten beziehungsweise keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientinnen und Patienten keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2, 4.1 bis 6.2)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2 und 4.1 bis 6.2 keine relevanten beziehungsweise keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.5 Fragestellung 2.1: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose

2.5.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 2.1)

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-367-1172 (POLARIS-2 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2 und ohne Zirrhose besteht aus der RCT POLARIS-2. In der Studie wurde SOF/VEL/VOX mit SOF/VEL bei DAA-naiven Erwachsenen mit CHC unterschiedlicher Genotypen verglichen. Für die Fragestellung 2.1 wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2 und ohne Zirrhose betrachtet. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Abschnitt 2.5.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.5.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 2.1)

Tabelle 8 und Tabelle 9 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
POLARIS-2	RCT ^b , offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene ^c Erwachsene mit CHC, alle Genotypen, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^d	SOF/VEL/VOX (8 W) (N = 502) SOF/VEL (12 W) (N = 441) Davon relevante Teilpopulation ^e : SOF/VEL/VOX (8 W) (n = 49) SOF/VEL (12 W) (n = 40)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 8 oder 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^f (UE bis 30 Tage)	117 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Neuseeland, USA, Vereinigtes Königreich 11/2015–01/2017 Datenschnitt für finale Analyse: 11.01.2017 ^g	primär: SVR12, zum Therapieabbruch führende UE sekundär: Gesamt mortalität, SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten (verfügbaren) Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Randomisiert wurden alle Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp 1, 2, 3 oder 4 im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Genotyp, Zirrhosestatus (ohne Zirrhose / mit kompensierter Zirrhose) und Vorbehandlung (nicht vorbehandelt / mit interferonhaltigem Regime vorbehandelt). Patientinnen und Patienten mit Genotyp 5 oder nicht bestimmtem Genotyp, inklusive Genotyp 6, wurden ausschließlich im SOF/VEL/VOX-Arm eingeschlossen.

c: therapieerfahren mit einem interferonhaltigen (aber nicht DAA-haltigen) Regime; vorangegangene Therapie muss mindestens 8 Wochen vor Screening abgeschlossen worden sein und darf nicht aufgrund von UE oder virologischem Versagen mangels Adhärenz abgebrochen worden sein

d: Es war geplant, dass mindestens 20 % Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Für den Genotyp 3 sollten ausschließlich Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen werden.

e: Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp 2, ohne Zirrhose

f: Bei HCV-RNA \geq LLOQ 12 Wochen nach Therapieende sollte keine weitere Nachbeobachtung erfolgen.

g: Abweichend von der Angabe im finalen Studienbericht (letzte Beobachtung des letzten Patienten am 11.01.2017) gibt der pU in Modul 4 A den 26.01.2017 als zugehörigen Datenschnitt an.

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie	Intervention	Vergleich
POLARIS-2	SOF/VEL/VOX (400 mg/100 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral mit einer Mahlzeit für 8 Wochen	SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral unabhängig von den Mahlzeiten für 12 Wochen
Dosisreduktion nicht erlaubt		
Erlaubte Vor- und Begleitmedikation:		
Vorangegangene interferonhaltige Therapie, welche mindestens 8 Wochen vor dem Screening abgeschlossen wurde		
Verbotene Vor- und Begleitmedikation:		
Vorbehandlung mit zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA		
Innerhalb des Screenings und mindestens 28 Tage vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) ▪ blutzellenstimulierende Wirkstoffe ▪ experimentelle Wirkstoffe oder Mittel für jegliche Indikation 		
Innerhalb von 60 Tagen vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodaron 		
Innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotika (Clarithromycin, Erythromycin), Antazida (Protonenpumpeninhibitoren), Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin), Antimykotika (Rifabutin, Rifapentin, Rifampin), Herzmedikamente (Bosentan, Digoxin, Diltiazem, Dronedaron, Olmesartan, Chinidin, Ranolazin, Telmisartan, Valsartan, Verapamil), pflanzliche oder natürliche Ergänzungsmittel (Johanniskraut, Sonnenhut, Mariendistel, Sho-saiko-to oder Xiao-Shai-Hu-Tang), Modafinil, Sulfasalazin, Methotrexat 		
1 Tag vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) 		
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Koenzym A; RCT randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus		

Bei der eingeschlossenen Studie POLARIS-2 handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden DAA-naive Erwachsene mit CHC aller Genotypen. Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn sie keine Zirrhose hatten. Patientinnen und Patienten weiterer Genotypen wurden ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Koinfektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) waren Ausschlusskriterien in der Studie.

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 bestimmtem Genotyp, inklusive Genotyp 6, wurden ausschließlich im SOF/VEL/VOX-Arm eingeschlossen.

In der für die Fragestellung 2.1 relevanten Teilpopulation (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 2 und ohne Zirrhose) wurden die Interventionen SOF/VEL/VOX und SOF/VEL gemäß Fachinformationen [3,5] eingesetzt. Diese relevante Teilpopulation umfasst 49 Patientinnen und Patienten im SOF/VEL/VOX-Arm und 40 im SOF/VEL-Arm.

Die primären Endpunkte der Studie POLARIS-2 waren das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12) sowie unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führen. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UE erhoben.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer für das SVR und die gesundheitsbezogene Lebensqualität richtete sich nach dem Nachweis der Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) 12 Wochen nach Therapieende. Patientinnen und Patienten, bei denen die HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende unter der Nachweisgrenze lag, sollten bis zu Woche 24 nachbeobachtet werden. Andernfalls erfolgte für das SVR und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab der Woche 12 nach Therapieende keine weitere Nachbeobachtung. Die UE sollten dagegen lediglich bis zu 30 Tage nach Therapieende dokumentiert werden. Somit ist die Beobachtungszeit für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen systematisch verkürzt. Um eine Aussage über den gesamten Studienzeitraum machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie	SOF/VEL/VOX (8 W)	SOF/VEL (12 W)
Charakteristika		
Kategorie		
POLARIS-2	N ^a = 49	N ^a = 40
Alter [Jahre], MW (SD)	53 (12)	54 (12)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	58 / 43
Ethnie, n (%)		
schwarz oder afroamerikanisch	6 (12,2)	4 (10,0)
weiß	40 (81,6)	32 (80,0)
asiatisch	2 (4,1)	3 (7,5)
andere ^b	1 (2,0)	1 (2,5)
HCV-Subgenotyp, n (%)	k. A.	k. A.
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	11 (22,4)	16 (40,0)
Non-CC	38 (77,6)	24 (60,0)
CT	27 (55,1)	19 (47,5)
TT	11 (22,4)	5 (12,5)
HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	23 (46,9)	12 (30,0)
≥ 800 000	26 (53,1)	28 (70,0)
Vorbehandlung, n (%)		
nicht vorbehandelt	43 (87,8)	38 (95,0)
vorbehandelt (keine DAA)	6 (12,2)	2 (5,0)
Vorbehandlung mit, n (% ^c)		
PEG + RBV	4 (66,7)	2 (100)
andere	2 (33,3)	0 (0)
Anzahl der Vortherapien, n (% ^c)		
1	6 (100)	1 (50,0)
≥ 2	0 (0)	1 (50,0)
Ansprechen auf Vortherapie, n (% ^c)		
kein Ansprechen	2 (33,3)	0 (0)
Rückfall	3 (50,0)	2 (100)
andere	1 (16,7)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: beinhaltet die Kategorien amerikanische Indianer oder Eingeborene Alaskas und Eingeborene Hawaiis oder pazifische Insulaner</p> <p>c: Anteil der vorbehandelten Patientinnen und Patienten</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL28B: Interleukin-28B; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen</p>
--

Die Patientencharakteristika zwischen den Armen der Studie POLARIS-2 in der relevanten Teilpopulation zeigen keine maßgeblichen Unterschiede; leichte Imbalancen in einigen Charakteristika sind vermutlich auf kleine Patientenzahlen zurückzuführen.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 53 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war etwa ausgeglichen. Eine größere Imbalance lag für die Verteilung des Merkmals Interleukin-28B(IL28B)-Genotyp vor. So hatten im SOF/VEL/VOX-Arm etwa 22 % und im SOF/VEL-Arm etwa 40 % der Patientinnen und Patienten den IL28B-Genotyp CC. Auch für das Merkmal HCV-RNA lag eine leichte Imbalance vor: Sie war im SOF/VEL/VOX-Arm bei etwa 53 % und im SOF/VEL-Arm bei etwa 70 % der Patientinnen und Patienten hoch ($\geq 800\,000$ IU/ml). Vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden im SOF/VEL/VOX-Arm zu etwa 12 % und im SOF/VEL-Arm zu etwa 5 % eingeschlossen.

In der relevanten Teilpopulation traten in beiden Armen weder Therapie- noch Studienabbrüche auf.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie	Verblindung						
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
POLARIS-2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie POLARIS-2 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.10.2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.5.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 2.1)

2.5.3.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 2.1)

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.10.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12) und 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Short Form-36 Health Survey (SF-36)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht und das SVR24 nicht betrachtet (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte Daten für die relevante Teilpopulation der eingeschlossenen Studie zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie	Endpunkte					
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ^a	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE
POLARIS-2	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b
<p>a: Für die relevante Teilpopulation werden vom pU Auswertungen zu Woche 12 nach Therapieende vorgelegt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).</p> <p>b: Für die relevante Teilpopulation liefert der pU lediglich Auswertungen für eine Auswahl an PTs. Auswertungen für weitere PTs sowie nach SOC's liefert der pU nicht. Daher werden keine spezifischen UE ausgewählt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus</p>						

2.5.3.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 2.1)

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE
POLARIS-2	N	H ^a	N	H ^b	H ^a	H ^c	– ^d

a: 4-wöchiger Unterschied in der Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm
b: bei den verfügbaren Auswertungen zu 12 Wochen nach Therapieende fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie 4-wöchiger Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm
c: fehlende Verblindung bei subjektiv zu treffender Entscheidung
d: Für die relevante Teilpopulation liefert der pU lediglich Auswertungen für eine Auswahl an PTs. Auswertungen für weitere PTs sowie nach SOC liefert der pU nicht. Daher werden keine spezifischen UE ausgewählt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und SUE werden als potenziell hoch verzerrt angesehen, da ein 4-wöchiger Unterschied in der Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm der Studie POLARIS-2 vorliegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, die er für die Gesamtpopulation der Studie vorgenommen hat.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, eingeschlossen über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24), wird als niedrig angesehen. Dies entspricht für das SVR12 der Einschätzung des pU, die er für die Gesamtpopulation der Studie vorgenommen hat; das SVR24 wird vom pU nicht betrachtet.

Die Ergebnisse zum SF-36 und zum Endpunkt Abbruch wegen UE werden als potenziell hoch verzerrt angesehen, da deren Erhebung subjektiv erfolgt und sie daher bei fehlender

Verblindung generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den SF-36 entspricht dies der Einschätzung des pU, die er für die Gesamtpopulation der Studie vorgenommen hat. Zusätzlich wird für dieses Instrument in der vorliegenden Nutzenbewertung ein 4-wöchiger Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm als ein weiterer potenziell verzerrender Aspekt identifiziert, der vom pU nicht angeführt wird. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE weicht die Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt für die Gesamtpopulation der Studie als niedrig einstuft.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.10.2.4.2.

2.5.3.3 Ergebnisse (Fragestellung 2.1)

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von SOF/VEL/VOX mit SOF/VEL bei DAA-naiven Erwachsenen mit CHC-Genotyp 2 und ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL/VOX (8 W)		SOF/VEL (12 W)		SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POLARIS-2					
Mortalität					
Gesamt mortalität	49	0 (0)	40	0 (0)	–
Morbidität					
SVR12 ^b	49	47 (95,9) ^c	40	40 (100)	0,96 [0,89; 1,03]; 0,225
SVR24 ^{b, d}	49	47 (95,9) ^e	40	40 (100)	0,96 [0,89; 1,03] ^f ; 0,225
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	49	26 (53,1)	40	24 (60,0)	–
SUE	49	3 (6,1)	40	2 (5,0)	1,22 [0,21; 6,97]; 0,865
Abbruch wegen UE spezifische UE	49	0 (0)	40	0 (0)	–
			keine verwertbaren Daten ^g		
<p>a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom c: Für die relevante Teilpopulation (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose) liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Aus Angaben im Studienbericht zu allen DAA-naiven Erwachsenen mit CHC-Genotyp 2 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) geht hervor, dass maximal 1 (2 %) Wert fehlte und als Response (basierend auf SVR4 und SVR24) ersetzt wurde. d: Wegen der Konsistenz zwischen den Ergebnissen für SVR12 und SVR24 werden in den nachfolgenden Tabellen die Ergebnisse zu SVR24 nicht mehr dargestellt. e: Für die relevante Teilpopulation (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose) liegen keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Aus Angaben im Studienbericht zu allen DAA-naiven Erwachsenen mit CHC-Genotyp 2 (ohne und mit kompensierter Zirrhose) geht hervor, dass 2 fehlende Werte als Non-Responses ersetzt wurden; hierbei handelte es sich bereits zu Woche 12 nach Therapieende um Non-Responses. Da keine weiteren Non-Responses vorlagen, muss es sich bei den beiden Non-Responses (4 %) in der relevanten Teilpopulation um die ersetzten Werte handeln. f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) g: Für die relevante Teilpopulation legt der pU lediglich Auswertungen für PTs vor, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in mindestens 1 Arm aufgetreten sind. Auf Basis dieser Selektion ist eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR4: dauerhaftes virologisches Ansprechen 4 Wochen nach Therapieende; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Studie Endpunktkategorie	SOF/VEL/VOX (8 W)			SOF/VEL (12 W)			SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	Zeitpunkt Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
POLARIS-2							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
12 Wochen nach Therapieende							
SF-36 PCS ^c	48	47,5 (11,47)	3,3 (6,78)	39	46,7 (10,07)	3,3 (7,28)	0,00 [-2,98; 2,98]; > 0,999
körperliche Funktions- fähigkeit						k. A. ^d	
körperliche Rollenfunktion						k. A. ^d	
körperliche Schmerzen						k. A. ^d	
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung						k. A. ^d	
SF-36 MCS ^c	48	50,4 (10,98)	0,1 (11,19)	39	46,1 (12,06)	4,9 (11,19)	-4,80 [-9,53; -0,07]; 0,047 Hedges' g: -0,43 [-0,85; 0,00]
Vitalität						k. A. ^d	
soziale Funktions- fähigkeit						k. A. ^d	
emotionale Rollenfunktion						k. A. ^d	
psychisches Wohlbefinden						k. A. ^d	
24 Wochen nach Therapieende						k. A. ^d	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte							
c: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.							
d: Auswertungen liegen für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die relevante Teilpopulation vor.							
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; FU24: 24 Wochen nach Therapieende; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, eingeschlossen über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24), maximal ein Hinweis und für die Endpunkte Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den SF-36), SUE und Abbruch wegen UE aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der relevanten Teilpopulation der Studie POLARIS-2 sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle aufgetreten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt unter der Bezeichnung Tod im Rahmen der UE auswertet.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Sowohl für das SVR12 als auch das SVR24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Patientinnen und Patienten mit Erhebungen sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 nach Therapieende beträgt die Konkordanz der Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Studie POLARIS-2 100 %. Aufgrund dieser Datenkonstellation wird für die Fragestellung 2.1 nachfolgend für die Ableitung des Zusatznutzens das SVR12 herangezogen, für das der pU Subgruppenanalysen vorlegt.

Insgesamt ergibt sich für das SVR12 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 wird jeweils der körperliche (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Therapieende (zur Begründung siehe Abschnitt 2.10.2.4.3). Für den ebenfalls relevanten Erhebungszeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende legt der pU keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor, obwohl eine Auswertung für diesen Zeitpunkt geplant war und im Studienbericht für die Gesamtpopulation vorliegt.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich für den PCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den MCS zeigt sich ein statistisch

signifikanter Unterschied zuungunsten von SOF/VEL/VOX. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der darüber hinaus einen weiteren Auswertungszeitraum (Änderung von Studienbeginn bis Therapieende) heranzieht und für diesen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

In der relevanten Teilpopulation der Studie POLARIS-2 sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen Abbrüche wegen UE aufgetreten. Daraus ergibt sich 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UE

Für spezifische UE legt der pU für die relevante Teilpopulation lediglich Auswertungen für eine Auswahl an bevorzugten Begriffen (PTs) vor. Auswertungen für weitere PTs sowie nach Systemorganklassen (SOCs) liefert der pU nicht, sodass eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt ist (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3). Es ergibt sich 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, die allerdings auf statistisch nicht signifikanten Ergebnissen der von ihm herangezogenen PTs Kopfschmerzen, Fatigue, Diarrhö, Übelkeit, Asthenie, Schlaflosigkeit und Arthralgie beruht.

Es ist in Anbetracht der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Ebene der SOC's und PT's (siehe Tabelle 44 in Anhang A.1) jedoch möglich, dass in der relevanten Teilpopulation Effekte für spezifische UE vorliegen, die auf Basis der Auswertungen des pU nicht identifiziert werden

konnten. So zeigt sich beispielsweise in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Gesamtpopulation ein deutlicherer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen als in den dieser SOC zugehörigen PTs. Es ist unklar, ob dieses Ergebnismuster auch in der relevanten Teilpopulation vorliegt, da der pU hierzu keine Auswertungen auf SOC-Ebene vorlegt.

2.5.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 2.1)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Fragestellung 2.1 folgende Effektmodifikatoren herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.10.2.4.3):

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ethnie (schwarz / nicht schwarz)
- IL28B-Genotyp (CC / Non-CC [CT beziehungsweise TT])
- HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn (< 800 000 IU/ml / ≥ 800 000 IU/ml)

Die gewählten Trennwerte waren in der Studie POLARIS-2 präspezifiziert.

Es war geplant, nur die Ergebnisse darzustellen, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem sollten ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt werden, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der zwar eine Effektmodifikation für den SF-36 MCS durch das Merkmal Behandlungsstatus darstellt, sie jedoch wegen gleicher Effektrichtung in beiden Subgruppen als nicht fazitrelevant betrachtet. Der Begründung des pU wird nicht gefolgt; für die Fragestellung 2.1 wird das Merkmal Behandlungsstatus allerdings aus anderem Grund nicht herangezogen: Die Subgruppe „therapieerfahren“ umfasst weniger als 10 Patientinnen und Patienten. In diesem Fall erfolgt regelhaft keine Subgruppenanalyse [7].

2.5.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 2.1)

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 2.1)

Die in Abschnitt 2.5.3 präsentierte Datenlage ergibt für DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2 und ohne Zirrhose keine statistisch signifikanten und relevanten Effekte von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 2.1)

Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL/VOX (8 W) vs. SOF/VEL (12 W) Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung ^a seit Studienbeginn zu FU12 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR12	95,9 % vs. 100 % RR: 0,96 [0,89; 1,03]; p = 0,225	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS	3,3 vs. 3,3 MD: 0,00 [-2,98; 2,98]; p > 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 MCS	0,1 vs. 4,9 MD: -4,80 [-9,53; -0,07]; p = 0,047 Hedges' g: -0,43 [-0,85; 0,00] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	6,1 % vs. 5,0 % RR: 1,22 [0,21; 6,97]; p = 0,865	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UE	umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt	
<p>a: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung. b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). d: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: körperlicher Summenscore; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>		

2.5.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 2.1)

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, ohne Zirrhose) (Fragestellung 2.1)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
spezifische UE – auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht abschließend zu beurteilen	
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Es besteht jedoch eine Unsicherheit zu positiven und negativen Effekten bei spezifischen UE, da der pU für die relevante Teilpopulation lediglich Auswertungen für eine Auswahl an PTs liefert. Auswertungen für weitere PTs sowie nach SOCs liefert der pU nicht.

Zusammenfassend gibt es für DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2 und ohne Zirrhose keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber SOF/VEL. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der des pU.

2.5.5 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 2.1)

Gilead. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 8 weeks compared to sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in direct-acting antiviral-naïve subjects with chronic HCV infection: Study GS-US-367-1172 (POLARIS-2); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir and sofosbuvir/velpatasvir in adults with chronic HCV infection who have not previously received treatment with direct-acting antiviral therapy (POLARIS-2): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.01.2017 [Zugriff: 01.09.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607800>.

Gilead Sciences. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 8 weeks compared to sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in direct-acting antiviral-naïve subjects with chronic HCV infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.09.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003460-36.

Gilead Sciences. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed dose combination for 8 weeks compared to sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in direct-acting antiviral-naïve subjects with chronic HCV infection: study GS-US-367-1172 (POLARIS-2); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead Sciences. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 8 weeks compared to sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in direct-acting antiviral-naïve subjects with chronic HCV infection: Study GS-US-367-1172 (POLARIS-2); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017; 153(1): 113-122.

2.6 Fragestellung 3.1: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose

2.6.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 3.1)

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 18: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-367-1172 (POLARIS-2 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3 und ohne Zirrhose besteht – wie auch für die Fragestellung 2.1 – aus der RCT POLARIS-2. Für die Fragestellung 3.1 wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 und ohne Zirrhose betrachtet. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie ist für die Fragestellung 3.1 mit derjenigen für die Fragestellung 2.1 (siehe Abschnitt 2.5.5) identisch.

2.6.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 3.1)

Tabelle 19 beschreibt die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
POLARIS-2	RCT ^b , offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene ^c Erwachsene mit CHC, alle Genotypen, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^d	SOF/VEL/VOX (8 W) (N = 502) SOF/VEL (12 W) (N = 441) Davon relevante Teilpopulation ^e : SOF/VEL/VOX (8 W) (n = 91) SOF/VEL (12 W) (n = 90)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 8 oder 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^f (UE bis 30 Tage)	117 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Neuseeland, USA, Vereinigtes Königreich 11/2015–01/2017 Datenschnitt für finale Analyse: 11.01.2017 ^g	primär: SVR12, zum Therapieabbruch führende UE sekundär: Gesamtmortalität, SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten (verfügbaren) Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Randomisiert wurden alle Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp 1, 2, 3 oder 4 im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Genotyp, Zirrhosestatus (ohne Zirrhose / mit kompensierter Zirrhose) und Vorbehandlung (nicht vorbehandelt / mit interferonhaltigem Regime vorbehandelt). Patientinnen und Patienten mit Genotyp 5 oder nicht bestimmtem Genotyp, inklusive Genotyp 6, wurden ausschließlich im SOF/VEL/VOX-Arm eingeschlossen.

c: therapieerfahren mit einem interferonhaltigen (aber nicht DAA-haltigen) Regime; vorangegangene Therapie muss mindestens 8 Wochen vor Screening abgeschlossen worden sein und darf nicht aufgrund von UE oder virologischem Versagen mangels Adhärenz abgebrochen worden sein

d: Es war geplant, dass mindestens 20 % Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Für den Genotyp 3 sollten ausschließlich Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen werden.

e: Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp 3, ohne Zirrhose

f: Bei HCV-RNA \geq LLOQ 12 Wochen nach Therapieende sollte keine weitere Nachbeobachtung erfolgen.

g: Abweichend von der Angabe im finalen Studienbericht (letzte Beobachtung des letzten Patienten am 11.01.2017) gibt der pU in Modul 4 A den 26.01.2017 als zugehörigen Datenschnitt an.

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen

Bei der eingeschlossenen Studie POLARIS-2 handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden DAA-naive Erwachsene mit CHC aller Genotypen. Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn sie keine Zirrhose hatten. Patientinnen und Patienten weiterer Genotypen wurden ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen.

Für die Fragestellung 3.1 ist die Teilpopulation der DAA-naiven Erwachsenen mit CHC-Genotyp 3 und ohne Zirrhose relevant. Diese relevante Teilpopulation umfasst 91 Patientinnen und Patienten im SOF/VEL/VOX-Arm und 90 im SOF/VEL-Arm.

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie POLARIS-2 inklusive der Charakterisierung der Interventionen (siehe Tabelle 9) wird im Abschnitt 2.5.2 (in der Fragestellung 2.1) dargestellt.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 20: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)

Studie	SOF/VEL/VOX (8 W)	SOF/VEL (12 W)
Charakteristika		
Kategorie		
POLARIS-2	N ^a = 91	N ^a = 90
Alter [Jahre], MW (SD)	48 (12)	48 (13)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	48 / 52
Ethnie, n (%)		
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,1)	2 (2,2)
weiß	84 (92,3)	78 (87,6)
asiatisch	5 (5,5)	8 (9,0)
andere ^b	1 (1,1)	1 (1,1)
HCV-Subgenotyp, n (%)	k. A.	k. A.
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	34 (37,4)	38 (42,7)
Non-CC	57 (62,6)	51 (57,3)
CT	46 (50,5)	44 (49,4)
TT	11 (12,1)	7 (7,9)
HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	33 (36,3)	25 (28,1)
≥ 800 000	58 (63,7)	64 (71,9)
Vorbehandlung, n (%)		
nicht vorbehandelt	72 (79,1)	69 (77,5)
vorbehandelt (keine DAA)	19 (20,9)	20 (22,5)
Vorbehandlung mit, n (% ^c)		
PEG + RBV	17 (89,5)	16 (80,0)
andere	2 (10,5)	4 (20,0)
Anzahl der Vortherapien, n (% ^c)		
1	15 (78,9)	14 (70,0)
≥ 2	4 (21,1)	6 (30,0)
Ansprechen auf Vortherapie, n (% ^c)		
kein Ansprechen	5 (26,3)	4 (20,0)
Rückfall	12 (63,2)	12 (60,0)
andere	2 (10,5)	4 (20,0)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	2 (2,2)
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^d	3 (3,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1) (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: beinhaltet die Kategorien amerikanische Indianer oder Eingeborene Alaskas und Eingeborene Hawaiis oder pazifische Insulaner</p> <p>c: Anteil der vorbehandelten Patientinnen und Patienten</p> <p>d: Für die relevante Teilpopulation (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose) liegen keine Angaben zur Anzahl der Studienabbrüche vor. Aus Angaben im Studienbericht zu allen DAA-naiven Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 geht hervor, dass es in der relevanten Teilpopulation zu 2 (2,2 %) oder 3 (3,3 %) Studienabbrüchen gekommen ist.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL28B: Interleukin-28B; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen</p>
--

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie POLARIS-2 in der relevanten Teilpopulation insgesamt ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 48 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten hatten den IL28B-Genotyp Non-CC. Die HCV-RNA-Viruslast war zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei über 63 % der Patientinnen und Patienten hoch ($\geq 800\,000$ IU/ml). Diejenigen, die vorbehandelt waren (außer mit DAA), waren mit etwa 20 % der relevanten Teilpopulation gleichmäßig auf beide Studienarme verteilt.

In der relevanten Teilpopulation traten im SOF/VEL/VOX-Arm keine Therapieabbrüche und im SOF/VEL-Arm 2 Therapieabbrüche auf. Im SOF/VEL/VOX-Arm traten 2 oder 3 und im SOF/VEL-Arm 3 Studienabbrüche auf.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie POLARIS-2 als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 11 in Abschnitt 2.5.2). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.10.2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.6.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3.1)

2.6.3.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3.1)

Für die Fragestellung 3.1 sollten die gleichen patientenrelevanten Endpunkte in die Bewertung eingehen, die für die Fragestellung 2.1 aufgeführt sind (siehe Abschnitt 2.5.3.1). Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht für beide Fragestellungen in gleicher Weise von der Auswahl des pU ab (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).

Für die Fragestellung 3.1 ist die Datenverfügbarkeit auf Endpunktebene mit derjenigen für die Fragestellung 2.1 identisch (siehe Tabelle 12 in Abschnitt 2.5.3.1).

2.6.3.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3.1)

Für die Fragestellung 3.1 ist das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte mit demjenigen für die Fragestellung 2.1 identisch (siehe Tabelle 13 in Abschnitt 2.5.3.2). Die Einschätzungen des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weichen für beide Fragestellungen in gleicher Weise von denen des pU ab (siehe Abschnitt 2.5.3.2).

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.10.2.4.2.

2.6.3.3 Ergebnisse (Fragestellung 3.1)

Tabelle 21 und Tabelle 22 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von SOF/VEL/VOX mit SOF/VEL bei DAA-naiven Erwachsenen mit CHC-Genotyp 3 und ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL/VOX (8 W)		SOF/VEL (12 W)		SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POLARIS-2					
Mortalität					
Gesamt mortalität	91	0 (0)	89	0 (0)	–
Morbidität					
SVR12 ^b	92 ^c	91 (98,9) ^d	89	86 (96,6) ^e	1,02 [0,98; 1,07]; 0,324
SVR24 ^{b, f}	92 ^c	91 (98,9) ^g	89	86 (96,6) ^h	1,02 [0,98; 1,07] ⁱ ; 0,324
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	91	72 (79,1)	89	73 (82,0)	–
SUE	91	2 (2,2)	89	0 (0)	4,89 [0,24; 100,47] ⁱ ; 0,210
Abbruch wegen UE	91	0 (0)	89	1 (1,1)	0,33 [0,01; 7,90] ⁱ ; 0,367
spezifische UE	keine verwertbaren Daten ^j				
<p>a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom c: Es wurde 1 (1 %) Patientin oder Patient mit Zirrhose ausgewertet. d: 1 fehlender Wert (1 %) wurde als Non-Response ersetzt (Lost to Follow-up). e: 3 fehlende Werte (3 %) wurden ersetzt, davon 1 als Response (basierend auf SVR4 und SVR24) und 2 als Non-Response (Lost to Follow-up). f: Wegen der Konsistenz zwischen den Ergebnissen für SVR12 und SVR24 werden in den nachfolgenden Tabellen die Ergebnisse zu SVR24 nicht mehr dargestellt. g: 4 fehlende Werte (4 %) wurden ersetzt, davon 3 als Response (2 basierend auf SVR12, 1 basierend auf SVR4 und dauerhaftem virologischen Ansprechen nach Woche 24 nach Therapieende) und 1 als Non-Response (Lost to Follow-up bereits 12 Wochen nach Therapieende). h: 5 fehlende Werte (6 %) wurden ersetzt, davon 2 als Response (1 basierend auf SVR12, 1 basierend auf SVR4 und dauerhaftem virologischen Ansprechen nach Woche 24 nach Therapieende) und 3 als Non-Response (1 basierend auf Non-Response bereits zu Woche 12 nach Therapieende, 2 Lost to Follow-up bereits zu Woche 12 nach Therapieende). i: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) j: Für die relevante Teilpopulation legt der pU lediglich Auswertungen für PTs vor, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in mindestens 1 Arm aufgetreten sind. Auf Basis dieser Selektion ist eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR4: dauerhaftes virologisches Ansprechen 4 Wochen nach Therapieende; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>					

Tabelle 22: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)

Studie Endpunktkategorie	SOF/VEL/VOX (8 W)			SOF/VEL (12 W)			SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	Zeitpunkt Endpunkt	N ^a Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	
POLARIS-2							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
12 Wochen nach Therapieende							
SF-36 PCS ^c	88	50,3 (9,41)	2,0 (6,81)	84	48,9 (9,51)	3,5 (7,73)	-1,50 [-3,68; 0,68]; 0,178
körperliche Funktions- fähigkeit						k. A. ^d	
körperliche Rollenfunktion						k. A. ^d	
körperliche Schmerzen						k. A. ^d	
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung						k. A. ^d	
SF-36 MCS ^c	88	47,4 (11,54)	2,4 (8,14)	84	46,4 (11,88)	4,3 (9,32)	-1,90 [-4,52; 0,72]; 0,155
Vitalität						k. A. ^d	
soziale Funktions- fähigkeit						k. A. ^d	
emotionale Rollenfunktion						k. A. ^d	
psychisches Wohlbefinden						k. A. ^d	
24 Wochen nach Therapieende							
k. A. ^d							
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte							
c: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.							
d: Auswertungen liegen für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die relevante Teilpopulation vor.							
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; FU24: 24 Wochen nach Therapieende; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;							
SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, eingeschlossen über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24), maximal ein Hinweis und für die Endpunkte Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den SF-36), SUE und Abbruch wegen UE aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

In der relevanten Teilpopulation der Studie POLARIS-2 sind in keiner der beiden Behandlungsgruppen Todesfälle aufgetreten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt unter der Bezeichnung Tod im Rahmen der UE auswertet.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Sowohl für das SVR12 als auch das SVR24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Patientinnen und Patienten mit Erhebungen sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 nach Therapieende beträgt die Konkordanz der Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Studie POLARIS-2 100 %. Aufgrund dieser Datenkonstellation wird für die Fragestellung 3.1 nachfolgend für die Ableitung des Zusatznutzens das SVR12 herangezogen, für das der pU Subgruppenanalysen vorlegt.

Insgesamt ergibt sich für das SVR12 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 wird jeweils der PCS und der MCS einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Therapieende (zur Begründung siehe Abschnitt 2.10.2.4.3). Für den ebenfalls relevanten Erhebungszeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende legt der pU keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor, obwohl eine Auswertung für diesen Zeitpunkt geplant war und im Studienbericht für die Gesamtpopulation vorliegt.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich für den PCS und den MCS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der darüber hinaus einen weiteren Auswertungszeitraum (Änderung von Studienbeginn bis Therapieende) heranzieht und für diesen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UE

Für spezifische UE legt der pU für die relevante Teilpopulation lediglich Auswertungen für eine Auswahl an PTs vor. Auswertungen für weitere PTs sowie nach SOCs liefert der pU nicht, sodass eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt ist (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3). Es ergibt sich 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, die allerdings auf statistisch nicht signifikanten Ergebnissen der von ihm herangezogenen PTs Kopfschmerzen, Fatigue, Diarrhö, Übelkeit, Asthenie, Schlaflosigkeit und Arthralgie beruht.

Es ist in Anbetracht der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf SOC- und PT-Ebene (siehe Tabelle 44 in Anhang A.1) jedoch möglich, dass in der relevanten Teilpopulation Effekte für spezifische UE vorliegen, die auf Basis der Auswertungen des pU nicht identifiziert werden konnten. So zeigt sich beispielsweise in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Gesamtpopulation ein deutlicherer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen als in den dieser SOC zugehörigen PTs. Es ist unklar, ob dieses Ergebnismuster auch in der relevanten Teilpopulation vorliegt, da der pU hierzu keine Auswertungen auf SOC-Ebene vorlegt.

2.6.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3.1)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Fragestellung 3.1 folgende Effektmodifikatoren herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.10.2.4.3):

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- IL28B-Genotyp (CC / Non-CC [CT beziehungsweise TT])
- HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn (< 800 000 IU/ml / ≥ 800 000 IU/ml)
- Vorbehandlung (nicht vorbehandelt / vorbehandelt)

Die gewählten Trennwerte waren in der Studie POLARIS-2 präspezifiziert.

Es war geplant, nur die Ergebnisse darzustellen, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem sollten ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt werden, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3.1)

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3.1)

Die in Abschnitt 2.6.3 präsentierte Datenlage ergibt für DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 und ohne Zirrhose keine statistisch signifikanten und relevanten Effekte von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.1)

Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL/VOX (8 W) vs. SOF/VEL (12 W) Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung ^a Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR12	98,9 % vs. 96,6 % RR: 1,02 [0,98; 1,07]; p = 0,324	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS	2,0 vs. 3,5 MD: -1,50 [-3,68; 0,68]; p = 0,178	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 MCS	2,4 vs. 4,3 MD: -1,90 [-4,52; 0,72]; p = 0,155	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	2,2 % vs. 0 % RR: 4,89 [0,24; 100,47]; p = 0,210	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	0 % vs. 1,1 % RR: 0,33 [0,01; 7,90]; p = 0,367	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UE	umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt	
<p>a: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung. b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: körperlicher Summenscore; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>		

2.6.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3.1)

Tabelle 24 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, ohne Zirrhose) (Fragestellung 3.1)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
spezifische UE – auf Basis der vom pU vorgelegten Daten nicht abschließend zu beurteilen	
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Es besteht jedoch eine Unsicherheit zu positiven und negativen Effekten bei spezifischen UE, da der pU für die relevante Teilpopulation lediglich Auswertungen für eine Auswahl an PTs liefert. Auswertungen für weitere PTs sowie nach SOCs liefert der pU nicht.

Zusammenfassend gibt es für DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 und ohne Zirrhose keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber SOF/VEL. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der des pU.

2.6.5 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3.1)

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist für die Fragestellungen 2.1 und 3.1 identisch (siehe Abschnitt 2.5.5).

2.7 Fragestellung 3.2: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose

2.7.1 Eingeschlossene Studien (Fragestellung 3.2)

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 25: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-367-1173 (POLARIS-3 ^b)	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose besteht aus der RCT POLARIS-3 und entspricht dem des pU.

Abschnitt 2.7.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.7.2 Studiencharakteristika (Fragestellung 3.2)

Tabelle 26 und Tabelle 27 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
POLARIS-3	RCT ^b , offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene ^c Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX (8 W) (N = 110) SOF/VEL (12 W) (N = 110)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 8 oder 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	84 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Neuseeland, USA, Vereinigtes Königreich 12/2015–01/2017 Datenschnitt für finale Analyse: 02.01.2017	primär: SVR12, zum Therapieabbruch führende UE sekundär: Gesamtmortalität, SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten (verfügbaren) Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Randomisierung stratifiziert nach Vorbehandlung (nicht vorbehandelt / mit interferonhaltigem Regime vorbehandelt)</p> <p>c: therapieerfahren mit einem interferonhaltigen (aber nicht DAA-haltigen) Regime; vorangegangene Therapie muss mindestens 8 Wochen vor Screening abgeschlossen worden sein und darf nicht aufgrund von UE oder virologischem Versagen mangels Adhärenz abgebrochen worden sein</p> <p>d: Bei HCV-RNA \geq LLOQ 12 Wochen nach Therapieende sollte keine weitere Nachbeobachtung erfolgen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>						

Tabelle 27: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie	Intervention	Vergleich
POLARIS-3	SOF/VEL/VOX (400 mg/100 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral mit einer Mahlzeit für 8 Wochen	SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral unabhängig von den Mahlzeiten für 12 Wochen
Dosisreduktion nicht erlaubt		
Erlaubte Vor- und Begleitmedikation:		
Vorangegangene interferonhaltige Therapie, welche mindestens 8 Wochen vor dem Screening abgeschlossen wurde		
Verbotene Vor- und Begleitmedikation:		
Vorbehandlung zugelassenen oder experimentellen HCV-spezifischen DAA		
Innerhalb des Screenings und mindestens 28 Tage vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) ▪ blutzellenstimulierende Wirkstoffe ▪ experimentelle Wirkstoffe oder Mittel für jegliche Indikation 		
Innerhalb von 60 Tagen vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodaron 		
Innerhalb von 21 Tagen vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotika (Clarithromycin, Erythromycin), Antazida (Protonenpumpeninhibitoren), Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin), Antimykotika (Rifabutin, Rifapentin, Rifampin), Herzmedikamente (Bosentan, Digoxin, Diltiazem, Dronedaron, Olmesartan, Chinidin, Ranolazin, Telmisartan, Valsartan, Verapamil), pflanzliche oder natürliche Ergänzungsmittel (Johanniskraut, Sonnenhut, Mariendistel, Sho-saiko-to [oder Xiao-Shai-Hu-Tang]), Modafinil, Sulfasalazin, Methotrexat 		
1 Tag vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) 		
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Koenzym A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus		

Bei der eingeschlossenen Studie POLARIS-3 handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden DAA-naive Erwachsene mit einer CHC vom Genotyp 3 und einer kompensierten 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) [3,5] eingesetzt. Die Fachinformation zu SOF/VEL/VOX erlaubt für Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose auch eine Behandlungsdauer von 12 Wochen. Für einen Vergleich von SOF/VEL/VOX über 12 Wochen liegen keine Daten vor.

Die primären Endpunkte der Studie POLARIS-3 waren das SVR12 sowie UE, die zum Therapieabbruch führen. Darüber hinaus wurden weitere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UE erhoben.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer für das SVR und die gesundheitsbezogene Lebensqualität richtete sich nach dem Nachweis der HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende. Patientinnen und Patienten, bei denen die HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende unter der Nachweisgrenze lag, sollten bis zu Woche 24 nachbeobachtet werden. Andernfalls erfolgte für das SVR und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab der Woche 12 nach Therapieende keine weitere Nachbeobachtung. Die UE sollten dagegen lediglich bis zu 30 Tage nach Therapieende dokumentiert werden. Somit ist die Beobachtungszeit für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen systematisch verkürzt. Um eine Aussage über den gesamten Studienzeitraum machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden.

Tabelle 28 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie	SOF/VEL/VOX (8 W)	SOF/VEL (12 W)
Charakteristika		
Kategorie		
POLARIS-3	N ^a = 110	N ^a = 110
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (8)	55 (8)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	24 / 76
Ethnie, n (%)		
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	1 (0,9)
weiß	100 (90,9)	97 (89,0)
asiatisch	8 (7,3)	9 (8,3)
andere ^b	2 (1,8)	2 (1,8)
HCV-Subgenotyp, n (%)	k. A.	k. A.
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	41 (37,3)	52 (47,7)
Non-CC	69 (62,7)	57 (52,3)
CT	57 (51,8)	44 (40,4)
TT	12 (10,9)	13 (11,9)
HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	40 (36,4)	28 (25,7)
≥ 800 000	70 (63,6)	81 (74,3)
Vorbehandlung, n (%)		
nicht vorbehandelt	75 (68,2)	77 (70,6)
vorbehandelt (keine DAA)	35 (31,8)	32 (29,4)
Vorbehandlung mit, n (% ^c)		
PEG + RBV	32 (91,4)	30 (93,8)
andere	3 (8,6)	2 (6,3)
Anzahl der Vortherapien, n (% ^c)		
1	23 (65,7)	22 (68,8)
≥ 2	12 (34,3)	10 (31,3)
Ansprechen auf Vortherapie, n (% ^c)		
kein Ansprechen	16 (45,7)	8 (25,0)
Rückfall	16 (45,7)	20 (62,5)
andere	3 (8,6)	4 (12,5)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	2 (1,8)
Studienabbruch, n (%)	4 (3,6)	4 (3,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: beinhaltet die Kategorien amerikanische Indianer oder Eingeborene Alaskas, Eingeborene Hawaiis oder pazifische Insulaner und andere
c: Anteil der vorbehandelten Patientinnen und Patienten
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL28B: Interleukin-28B; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie POLARIS-3 weitgehend ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 54 Jahre alt. Eine leichte Imbalance lag für die Verteilung der Merkmale Geschlecht (Frauenanteile: 33 % im SOF/VEL/VOX-Arm, 24 % im SOF/VEL-Arm) und IL28B-Genotyp (CC: 37 % der Patientinnen und Patienten im SOF/VEL/VOX-Arm, 48 % im SOF/VEL-Arm) vor. Auch für das Merkmal HCV-RNA-Viruslast lag eine leichte Imbalance vor: Sie war im SOF/VEL/VOX-Arm bei etwa 64 % und im SOF/VEL-Arm bei etwa 74 % der Patientinnen und Patienten hoch ($\geq 800\,000$ IU/ml). Vorbehandelte Patientinnen und Patienten wurden im SOF/VEL/VOX-Arm zu etwa 32 % und im SOF/VEL-Arm zu etwa 29 % eingeschlossen.

Im SOF/VEL/VOX-Arm traten keine Therapieabbrüche und im SOF/VEL-Arm 2 Therapieabbrüche auf. Im SOF/VEL/VOX-Arm und im SOF/VEL-Arm traten jeweils 4 Studienabbrüche auf.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 29 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 29: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
POLARIS-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie POLARIS-3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.10.2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.7.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 3.2)

2.7.3.1 Eingeschlossene Endpunkte (Fragestellung 3.2)

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.10.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - SF-36
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht und das SVR24 nicht betrachtet (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).

Tabelle 30 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 30: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Übelkeit (PT)	Diarrhö (PT)
POLARIS-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus

2.7.3.2 Verzerrungspotenzial (Fragestellung 3.2)

Tabelle 31 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 31: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Übelkeit (PT)	Diarrhoe (PT)
POLARIS-3	N	H ^a	N	H ^b	H ^a	H ^c	H ^d	H ^d
<p>a: 4-wöchiger Unterschied in der Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm</p> <p>b: bei den Auswertungen für die Erhebungszeitpunkte 12 und 24 Wochen nach Therapieende fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie 4-wöchiger Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm; bei der Auswertung für den Erhebungszeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende liegen zudem keine Angaben zum Anteil ersetzter Werte vor.</p> <p>c: fehlende Verblindung bei subjektiv zu treffender Entscheidung</p> <p>d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie 4-wöchiger Unterschied in der Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus</p>								

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SUE, Übelkeit und Diarrhö werden als potenziell hoch verzerrt angesehen, da ein 4-wöchiger Unterschied in der Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm der Studie POLARIS-3 vorliegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Für die Endpunkte Übelkeit und Diarrhö wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die subjektive Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung als ein weiterer potenziell verzerrender Aspekt identifiziert, der vom pU nicht angeführt wird.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, eingeschlossen über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24), wird als niedrig angesehen. Dies entspricht für das SVR12 der Einschätzung des pU; das SVR24 wird vom pU nicht betrachtet.

Die Ergebnisse zum SF-36 und zum Endpunkt Abbruch wegen UE werden als potenziell hoch verzerrt angesehen, da deren Erhebung subjektiv erfolgt und sie daher bei fehlender Verblindung generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Für den SF-36 entspricht dies der Einschätzung des pU. Zusätzlich wird für dieses Instrument in der vorliegenden Nutzenbewertung ein 4-wöchiger Unterschied in den Erhebungszeitpunkten zwischen dem SOF/VEL/VOX-Arm und dem SOF/VEL-Arm als ein weiterer potenziell verzerrender Aspekt identifiziert, der vom pU nicht angeführt wird. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE weicht die Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig einstuft.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.10.2.4.2.

2.7.3.3 Ergebnisse (Fragestellung 3.2)

Tabelle 32 und Tabelle 33 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von SOF/VEL/VOX mit SOF/VEL bei DAA-naiven Erwachsenen mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 32: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL/VOX (8 W)		SOF/VEL (12 W)		SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
POLARIS-3					
Mortalität					
Gesamt mortalität	110	1 (0,9)	109	0 (0)	2,97 [0,12; 72,19]; 0,529
Morbidität					
SVR12 ^b	110	106 (96,4) ^c	109	105 (96,3) ^d	1,00 [0,95; 1,05]; > 0,999
SVR24 ^{b, e}	110	106 (96,4) ^f	109	105 (96,3) ^g	1,00 [0,95; 1,05] ^h ; > 0,999
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	110	83 (75,5)	109	81 (74,3)	–
SUE	110	2 (1,8)	109	3 (2,8)	0,66 [0,11; 3,88]; 0,711
Abbruch wegen UE	110	0 (0)	109	1 (0,9)	0,33 [0,01; 8,02]; 0,369
Übelkeit	110	23 (20,9)	109	10 (9,2)	2,28 [1,14; 4,56]; 0,015
Diarrhö	110	17 (15,5)	109	5 (4,6)	3,37 [1,29; 8,81]; 0,008
<p>a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom c: 2 fehlende Werte (2%) wurden als Non-Response ersetzt (1 Patient verstorben, 1 Rücknahme der Einwilligung). d: 1 fehlender Wert (1 %) wurde als Non-Response ersetzt (Lost to Follow-up). e: Wegen der Konsistenz zwischen den Ergebnissen für SVR12 und SVR24 werden in den nachfolgenden Tabellen die Ergebnisse zu SVR24 nicht mehr dargestellt. f: 7 fehlende Werte (6 %) wurden ersetzt, davon 3 als Response (2 basierend auf SVR12, 1 basierend auf SVR4 und dauerhaftem virologischen Ansprechen nach Woche 24 nach Therapieende) und 4 als Non-Response (1 Patient verstorben, 1 Rücknahme der Einwilligung, 2 basierend auf Non-Response bereits zu Woche 12 nach Therapieende). g: 8 fehlende Werte (7 %) wurden ersetzt, davon 4 als Response (basierend auf SVR12) und 4 als Non-Response (3 basierend auf Non-Response bereits zu Woche 12 nach Therapieende, 1 Lost to Follow-up bereits zu Woche 12 nach Therapieende). h: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR4: dauerhaftes virologisches Ansprechen 4 Wochen nach Therapieende; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>					

Tabelle 33: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie Endpunktkategorie	SOF/VEL/VOX (8 W)			SOF/VEL (12 W)			SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 ^c MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 ^c MW (SD)	
POLARIS-3							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
12 Wochen nach Therapieende							
SF-36 PCS ^d	99	43,9 (10,64)	2,5 (8,70)	100	47,1 (9,22)	2,4 (8,46)	0,10 [-2,28; 2,48]; 0,935
körperliche Funktions- fähigkeit	102	65,3 (28,62)	5,1 (25,26)	101	72,5 (26,61)	6,1 (25,44)	–
körperliche Rollenfunktion	102	59,4 (32,22)	9,3 (28,36)	101	65,0 (29,41)	8,6 (28,07)	–
körperliche Schmerzen	101	57,8 (28,53)	5,2 (26,55)	101	67,2 (26,28)	2,6 (23,61)	–
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	102	52,4 (23,97)	5,8 (18,98)	101	58,0 (21,19)	7,8 (19,98)	–
SF-36 MCS ^d	99	45,2 (11,76)	3,3 (9,74)	100	46,2 (10,86)	3,4 (9,62)	-0,10 [-2,79; 2,59]; 0,942
Vitalität	100	48,2 (23,10)	10,5 (23,19)	100	50,4 (23,34)	11,7 (20,44)	–
soziale Funktions- fähigkeit	102	64,2 (29,61)	9,2 (28,74)	101	71,6 (27,37)	8,0 (24,72)	–
emotionale Rollenfunktion	101	68,2 (32,12)	7,1 (28,90)	100	72,7 (24,54)	5,8 (27,61)	–
psychisches Wohlbefinden	100	66,6 (20,34)	4,1 (16,60)	100	68,4 (18,39)	4,9 (17,60)	–

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	SOF/VEL/VOX (8 W)			SOF/VEL (12 W)			SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 ^c MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 ^c MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
POLARIS-3							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
24 Wochen nach Therapieende							
SF-36 PCS ^d	101	43,9 (10,64)	3,9 (7,86)	102	47,1 (9,22)	2,7 (8,22)	1,20 [-1,03; 3,43]; 0,289 ^e
körperliche Funktions- fähigkeit	103	65,3 (28,62)	8,8 (23,03)	102	72,5 (26,61)	5,6 (24,28)	–
körperliche Rollenfunktion	103	59,4 (32,33)	10,4 (25,68)	102	65,0 (29,41)	9,9 (26,77)	–
körperliche Schmerzen	102	57,8 (28,53)	7,3 (24,92)	102	67,2 (26,28)	2,9 (23,56)	–
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	103	52,4 (23,97)	9,2 (19,39)	102	58,0 (21,19)	8,2 (19,86)	–
SF-36 MCS ^d	101	45,2 (11,76)	3,8 (9,43)	102	46,2 (10,86)	3,5 (9,00)	0,30 [-2,25; 2,85]; 0,817 ^e
Vitalität	102	48,2 (23,10)	12,0 (21,51)	102	50,4 (23,34)	12,8 (21,72)	–
soziale Funktions- fähigkeit	103	64,2 (29,61)	12,7 (25,42)	102	71,6 (27,37)	9,3 (23,31)	–
emotionale Rollenfunktion	102	68,2 (32,12)	6,0 (29,46)	101	72,7 (24,54)	4,5 (26,34)	–
psychisches Wohlbefinden	102	66,6 (20,34)	5,9 (16,40)	102	68,4 (18,39)	5,2 (16,31)	–
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte c: LOCF-Auswertung; keine Angaben zum Anteil ersetzter Werte d: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung. e: eigene Berechnung; MD, KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; FU24: 24 Wochen nach Therapieende; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, eingeschlossen über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24), maximal ein Hinweis und für die Endpunkte Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den SF-36), SUE, Abbruch wegen UE, Übelkeit und Diarrhö aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt unter der Bezeichnung Tod im Rahmen der UE auswertet.

Morbidität

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Sowohl für das SVR12 als auch das SVR24 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Patientinnen und Patienten mit Erhebungen sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 nach Therapieende beträgt die Konkordanz der Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie POLARIS-3 100 %. Aufgrund dieser Datenkonstellation wird für die Fragestellung 3.2 nachfolgend für die Ableitung des Zusatznutzens das SVR12 herangezogen, für das der pU Subgruppenanalysen vorlegt.

Insgesamt ergibt sich für das SVR12 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 wurde jeweils der PCS und der MCS einzeln betrachtet. Berücksichtigt wurde jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis 12 sowie bis 24 Wochen nach Therapieende (zur Begründung siehe Abschnitt 2.10.2.4.3). Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen der Änderung von Studienbeginn bis Woche 12 und bis Woche 24 nach Therapieende zeigt sich für den PCS und den MCS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse sind für beide Erhebungszeitpunkte qualitativ konsistent. Aufgrund dieser Datenkonstellation wird für die Ableitung des Zusatznutzens für die Fragestellung 3.2 nachfolgend die Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Therapieende herangezogen, für die der pU Subgruppenanalysen vorlegt.

Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der darüber hinaus einen weiteren Auswertungszeitraum (Änderung von Studienbeginn bis Therapieende) heranzieht und für diesen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Relevanz der Ergebnisse zu den Endpunkten Übelkeit und Diarrhö als sehr gering einschätzt und daher keinen höheren Schaden ableitet. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.10.2.8.2).

2.7.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (Fragestellung 3.2)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Fragestellung 3.2 folgende Effektmodifikatoren herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.10.2.4.3):

- Alter (< 65 Jahre / \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- IL28B-Genotyp (CC / Non-CC [CT beziehungsweise TT])
- HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn (< 800 000 IU/ml / \geq 800 000 IU/ml)
- Vorbehandlung (nicht vorbehandelt / vorbehandelt)
- Ansprechen auf Vortherapie (kein Ansprechen / Rückfall / andere)

Die gewählten Trennwerte waren in der Studie POLARIS-3 präspezifiziert.

Es war geplant, nur die Ergebnisse darzustellen, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem sollten ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt werden, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.7.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3.2)

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Fragestellung 3.2)

Die in Abschnitt 2.7.3 präsentierte Datenlage ergibt für DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose für die Endpunkte Übelkeit und Diarrhö jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SOV/VEL/VOX im Vergleich zu SOV/VEL.

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den UE Übelkeit und Diarrhö, für die sich ein höherer Schaden zeigt, handelt, hängt von der Schwere des jeweiligen UE ab. Um die Schwere dieser UE einzuschätzen, wurden die in der Studie POLARIS-3 erfassten Ergebnisse zu SUE herangezogen.

Die UE Übelkeit und Diarrhö traten nicht als SUE auf. Die Ergebnisse zu diesen UE werden dementsprechend der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Diese Einordnung stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL/VOX (8 W) vs. SOF/VEL (12 W) Ereignisanteil bzw. mittlere Veränderung ^a seit Studienbeginn zu FU12 Effekt [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,9 % vs. 0 % RR: 2,97 [0,12; 72,19]; p = 0,529	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR12	96,4 % vs. 96,3 % RR: 1,00 [0,95; 1,05]; p > 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS	2,5 vs. 2,4 MD: 0,10 [-2,28; 2,48]; p = 0,935	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 MCS	3,3 vs. 3,4 MD: -0,10 [-2,79; 2,59]; p = 0,942	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	1,8 % vs. 2,8 % RR: 0,66 [0,11; 3,88]; p = 0,711	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	0 % vs. 0,9 % RR: 0,33 [0,01; 8,02]; p = 0,369	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Übelkeit	20,9 % vs. 9,2 % RR: 2,28 [1,14; 4,56]; p = 0,015 RR ^d : 0,44 [0,22; 0,88] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Diarrhö	15,5 % vs. 4,6 % RR: 3,37 [1,29; 8,81]; p = 0,008 RR ^d : 0,30 [0,11; 0,78] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung. b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: körperlicher Summenscore; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>		

2.7.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen (Fragestellung 3.2)

Tabelle 35 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 35: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu SOF/VEL (DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose) (Fragestellung 3.2)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Übelkeit Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Diarrhö Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich negative Effekte für SOF/VEL/VOX. In der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigt sich beim Endpunkt Übelkeit ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SOF/VEL/VOX mit dem Ausmaß gering. Beim Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von SOF/VEL/VOX mit dem Ausmaß beträchtlich. Insgesamt gibt es daher für DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber SOF/VEL.

Tabelle 36 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-naiven Erwachsenen mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 36: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 3.2)

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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}
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Da 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.</p> <p>b: Patientinnen und Patienten mit HBV- oder HIV-Koinfektion wurden in der Studie nicht eingeschlossen.</p> <p>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 [3] sind auf Basis der Studie nicht möglich.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose keinen geringeren Nutzen von SOF/VEL/VOX ableitet (siehe Abschnitt 2.10.2.8.2).

2.7.5 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 3.2)

Gilead. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in subjects with chronic genotype 3 HCV infection and cirrhosis: study GS-US-367-1173 (POLARIS-3); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of SOF/VEL/VOX FDC for 8 weeks and SOF/VEL for 12 weeks in adults chronic genotype 3 HCV infection and cirrhosis: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.01.2017 [Zugriff: 01.09.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639338>.

Gilead Sciences. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in subjects with chronic genotype 3 HCV infection and cirrhosis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.09.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002996-12.

Gilead Sciences. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in subjects with chronic genotype 3 HCV infection and cirrhosis: study GS-US-367-1173 (POLARIS-3); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead Sciences. A phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 8 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in subjects with chronic genotype 3 HCV infection and cirrhosis: study GS-US-367-1173 (POLARIS-3); final synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017; 153(1): 113-122.

2.8 Fragestellung 7: DAA-erfahrene Erwachsene mit CHC

2.8.1 Studienpool (Fragestellung 7)

Für die Fragestellung 7 (DAA-erfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC) hat der G-BA nach der Einreichung des Dossiers als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt [8].

Wie in Abschnitt 2.2 erwähnt, unterscheidet der pU bei dieser Population zwischen NS5A-naiven und NS5A-erfahrenen Erwachsenen. Für NS5A-naive benennt der pU die gleichen Vergleichstherapien wie für DAA-naive Erwachsene, nämlich Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 sowie SOF/VEL für die Genotypen 2 und 3. Für NS5A-erfahrene Erwachsene sieht der pU eine Therapie aus SOF/VEL + Ribavirin (RBV) als zweckmäßig an.

Bei den vom pU genannten Vergleichstherapien handelt es sich gegebenenfalls um mögliche Therapieoptionen innerhalb der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes. Es wird daher geprüft, inwieweit die vom pU vorgelegten Studien geeignet sind, um Aussagen über den Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

Der pU legt für einzelne Teilpopulationen der DAA-erfahrenen Erwachsenen unterschiedliche Daten gemäß der von ihm genannten Vergleichstherapie vor (Tabelle 37).

Tabelle 37: Vom pU für DAA-erfahrene Erwachsene vorgelegte Daten

Teilpopulation der DAA-erfahrenen Erwachsenen	Vorgelegte Daten des pU
NS5A-naiv	
▪ Genotypen 1 und 4	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 2 und 3	RCT (POLARIS-4; je Genotyp eine Teilpopulation)
▪ Genotypen 5 und 6	–
NS5A-erfahren	weitere Untersuchungen: Betrachtung der SOF/VEL/VOX-Arme zweier RCTs (POLARIS-1 und TRILOGY-3) ohne Darstellung von Evidenz zur Vergleichstherapie
DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; NS: Nichtstruktur-Protein; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir	

Für die NS5A-naiven Erwachsenen schließt der pU für den Genotyp 2 und 3 je eine Teilpopulation der RCT GS-US-367-1170 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung POLARIS-4 genannt) [9] ein. Informationen zu dieser Studie befinden sich in Anhang B der vorliegenden Dossierbewertung. Diese Studie wurde auch im Rahmen der Überprüfung der Vollständigkeit der Informationsbeschaffung des pU identifiziert.

Für die NS5A-naiven Erwachsenen mit dem Genotyp 1, 4, 5 oder 6 sowie für die NS5A-erfahrenen Erwachsenen hat der pU mit seiner Informationsbeschaffung keine RCTs für direkte Vergleiche von SOF/VEL/VOX gegenüber seiner jeweiligen Vergleichstherapie identifiziert (siehe Abschnitt 2.3). Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden für diese Patientengruppen keine RCTs für direkte Vergleiche identifiziert.

Die vom pU für DAA-erfahrene Erwachsene vorgelegten Daten sind sämtlich nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX abzuleiten. Nachfolgend werden die Daten für NS5A-naive und NS5A-erfahrene Erwachsene separat beschrieben. Es wird dabei erläutert, warum diese Daten nicht geeignet sind, Aussagen zum Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen.

NS5A-naive Patientinnen und Patienten

Direkte Vergleiche

Vom pU herangezogene RCT POLARIS-4

Der pU hat die RCT POLARIS-4 identifiziert, in der SOF/VEL/VOX mit SOF/VEL bei DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Erwachsenen mit Genotyp 1, 2 oder 3 und ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose verglichen wurde.

Da der pU für Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 LDV/SOF als Vergleichstherapie angibt, der Vergleich in der Studie POLARIS-4 jedoch gegenüber SOF/VEL erfolgte, betrachtet der pU das Stratum des Genotyps 1 nicht. Er berücksichtigt allerdings die Strata der Genotypen 2 und 3, in denen jeweils die von ihm genannte Vergleichstherapie (SOF/VEL) gegeben wurde. Der pU zieht die Teilpopulationen der Genotypen 2 und 3 getrennt für die jeweilige Ableitung des Zusatznutzens heran.

Die Charakterisierung der Studie POLARIS-4, der Interventionen, der Patientinnen und Patienten der Teilpopulationen getrennt nach Genotyp 1, 2 und 3, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene, die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte sowie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene und die zugehörigen Ergebnisse sind in Anhang B dargestellt.

Eignung der RCT POLARIS-4 für die vorliegende Nutzenbewertung

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. Es existieren jedoch weitere, in der Studie POLARIS-4 nicht angebotene, Therapieoptionen. So stehen auch DAA-erfahrenen Erwachsenen abhängig vom Genotyp, gegebenenfalls Zirrhosestatus und weiteren Faktoren beispielsweise Daclatasvir [10], SOF + RBV [11] oder SOF/VEL + RBV [5] zur Verfügung.

Es ist daher möglich, dass Effekte in der Studie POLARIS-4 dadurch bedingt sind, dass die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes in der Studie nicht umgesetzt ist. So 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 (siehe Tabelle 61 in Anhang B.2), 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.

In Anhang B.2 sind die Ergebnisse der Studie POLARIS-4 ergänzend dargestellt. In Abschnitt 2.10.2.8.2 wird auf einzelne Ergebnisse kurz eingegangen.

Weitere Untersuchungen

Da der pU für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 keine RCTs für direkte Vergleiche gegenüber der von ihm genannten Vergleichstherapie identifiziert hat, sucht er für diese Patientengruppen nach RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche.

Für die Genotypen 5 und 6 legt der pU keine Daten vor. Für die Genotypen 1 und 4 hat er für SOF/VEL/VOX 2 RCTs identifiziert (für Genotyp 1: POLARIS-4 und GS-US-367-1871 [nachfolgend mit der Kurzbezeichnung TRILOGY-3 genannt] [12]; für Genotyp 4: POLARIS-4); für seine Vergleichstherapie SOF/VEL hat der pU keine RCTs identifiziert, sodass er keine indirekten Vergleiche durchführt. Er stellt jedoch die Ergebnisse der SOF/VEL/VOX-Arme der Studien POLARIS-4 und TRILOGY-3 in den weiteren Untersuchungen dar.

Die Charakteristika der Studie POLARIS-4 sind in Anhang B.1 dargestellt. In der Studie TRILOGY-3 wurden Patientinnen und Patienten mit SOF/VEL/VOX (N = 24) oder – entgegen der Fachinformation [3] – SOF/VEL/VOX + RBV (N = 25) behandelt.

Die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen sind ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pU leitet aus den unter weiteren Untersuchungen dargestellten Ergebnissen für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene ebenfalls keinen Zusatznutzen ab.

NS5A-erfahrene Patientinnen und Patienten

Für NS5A-erfahrene Erwachsene gibt der pU SOF/VEL + RBV als Vergleichstherapie an. Da der pU für diese Patientinnen und Patienten keine RCTs für direkte Vergleiche identifiziert hat, hat er nach RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche und für Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen RCTs gesucht (vom pU als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet).

Der pU hat für SOF/VEL/VOX für Genotyp 1 die RCT TRILOGY-3 und für alle Genotypen die RCT GS-US-367-1171 identifiziert (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung POLARIS-1 genannt) [13], in der Patientinnen und Patienten SOF/VEL/VOX (N = 264) oder Placebo (N = 152) erhielten; für seine Vergleichstherapie SOF/VEL + RBV hat er keine RCT identifiziert, sodass er weder adjustierte indirekte Vergleiche noch Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen RCTs durchführt. Er stellt jedoch die Ergebnisse der SOF/VEL/VOX-Arme der Studien TRILOGY-3 und POLARIS-1 in den weiteren Untersuchungen dar. Insgesamt legt der pU keine vergleichenden Daten vor.

Der pU beansprucht für NS5A-erfahrene Erwachsene dennoch einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diesen basiert er zum einen auf den in den weiteren Untersuchungen dargestellten Ergebnissen der SOF/VEL/VOX-Arme zu folgenden Endpunkten: SVR12 (97,5 %), SUE (1,8 %), Abbruch wegen UE (0,4 %), Tod (0 %), Diarrhö (17,9 %), Fatigue (20,5 %), Kopfschmerzen (24,2 %) und Übelkeit (13,6 %). Zum anderen gibt der pU an, SOF/VEL + RBV sei die einzige explizit zugelassene Option für diese Patientinnen und Patienten. Zudem sei selbst bei hypothetisch gleichwertiger Wirksamkeit wegen der kürzeren Therapiedauer von SOF/VEL/VOX (12 Wochen) im Vergleich zu SOF/VEL + RBV (24 Wochen) von einem Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX auszugehen. Darüber hinaus gibt der pU an, SOF/VEL/VOX sei für NS5A-erfahrene Erwachsene die einzige Behandlungsoption, deren Wirksamkeit und Sicherheit umfassend und hochwertig untersucht worden sei.

Der Bewertung des pU wird nicht gefolgt. Dies hat folgende Gründe:

- 1) Die Ergebnisse zu den RCTs TRILOGY-3 und POLARIS-1 in den weiteren Untersuchungen sind ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.
- 2) Die zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes) umfasst über SOF/VEL + RBV hinausgehende Therapieoptionen (siehe Abschnitt 2.10.1).
- 3) Aus einer Verkürzung der Therapiedauer ist selbst bei hypothetisch gleichwertiger Wirksamkeit per se nicht ein Zusatznutzen gegenüber SOF/VEL + RBV abzuleiten, zumal einige der vom pU genannten spezifischen Nebenwirkungen in den SOF/VEL/VOX-Armen der Studien in einem bedeutsamen Umfang aufgetreten sind.

Dessen ungeachtet erwähnt der pU eine Publikation [14] zu einer nicht vergleichenden Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von SOF/VEL + RBV bei NS5A-erfahrenen Erwachsenen (N = 69) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose und Genotyp 1, 2 oder 3 untersucht wurde. In dieser Studie erreichten 91 % der Patientinnen und Patienten das SVR12. Einzelne UE traten in den Studien zu SOF/VEL/VOX sogar häufiger auf als in der Studie zu SOF/VEL + RBV. Diese Studie schließt der pU jedoch nicht in seine Nutzenbewertung ein, da sie nicht randomisiert ist (siehe Abschnitt 2.10.2.1). Diese Daten geben Anlass, den vom pU postulierten Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX infrage zu stellen.

2.8.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung 7)

Der pU legt für DAA-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.

2.8.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fragestellung 7)

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-erfahrenen Erwachsenen keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.8.4 Liste der eingeschlossenen Studien (Fragestellung 7)

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für diese Fragestellung keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

2.9 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 38 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zu der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 38: 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 38: 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 [3] 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.

Diese Einschätzung weicht insofern von der des pU ab, als der pU

- für DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) den Zusatznutzen als nicht belegt ansieht und keinen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ableitet (siehe Abschnitt 2.10.2.8.2),
- für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose (Patientengruppe innerhalb der Fragestellung 7) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet (siehe Abschnitt 2.10.2.8.2) und
- für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Erwachsene mit Genotyp 1 bis 6 und ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Patientengruppe innerhalb der Fragestellung 7) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet (siehe Abschnitt 2.10.2.8.2).

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

2.10 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.10.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Tabelle 39 zeigt eine Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA und die Vergleichstherapien des pU.

Tabelle 39: Zweckmäßige Vergleichstherapien und Vergleichstherapien des pU zur Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Fragestellung und Vergleichstherapie des pU
1	DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1		
1.1	ohne Zirrhose	LDV/SOF oder OBV/PTV/r + DSV ± RBV	A1.1: LDV/SOF für 8 oder 12 Wochen
1.2	mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF	A1.2: LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen
2	DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2		
2.1	ohne Zirrhose	SOF + RBV oder SOF/VEL	A2.1: SOF/VEL für 12 Wochen
2.2	mit kompensierter Zirrhose	SOF + RBV oder SOF/VEL	A2.2: SOF/VEL für 12 Wochen
3	DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3		
3.1	ohne Zirrhose	SOF + RBV oder SOF/VEL	A3.1: SOF/VEL für 12 Wochen
3.2	mit kompensierter Zirrhose	SOF + RBV oder SOF/VEL	A3.2: SOF/VEL für 12 Wochen
4	DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4		
4.1	ohne Zirrhose	LDV/SOF oder OBV/PTV/r + RBV	A4.1: LDV/SOF für 12 Wochen
4.2	mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF	A4.2: LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen
5	DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5		
5.1	ohne Zirrhose	LDV/SOF	A5.1: LDV/SOF für 12 Wochen
5.2	mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF	A5.2: LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen
6	DAA-naïve erwachsene Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6		
6.1	ohne Zirrhose	LDV/SOF	A6.1: LDV/SOF für 12 Wochen
6.2	mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF	A6.2: LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen
7	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. ^a	B1.1–B6.2: NS5A-naïv <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 ▪ Genotypen 2 und 3: SOF/VEL für 12 Wochen C: NS5A-erfahren SOF/VEL + RBV für 24 Wochen
a: 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; DSV: Dasabuvir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir			

Fragestellungen 1.1 bis 6.2 (DAA-naive Erwachsene)

Für die Fragestellungen 1.1 bis 6.2 (Fragestellungen A1.1 bis A6.2 des pU) folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA. Für Erwachsene mit CHC vom Genotyp 1 und ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1), Erwachsene mit CHC vom Genotyp 2 oder 3 (Fragestellungen 2.1 bis 3.2) sowie Erwachsene mit CHC vom Genotyp 4 und ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) wählt der pU eine von mehreren alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA. Hierbei spezifiziert der pU die jeweilige Behandlungsdauer. Die vom pU angegebenen Behandlungsdauern entsprechen den Vorgaben der Fachinformationen für die jeweiligen Populationen (DAA-naive Erwachsene ohne Zirrhose sowie mit kompensierter Zirrhose) [5,15]. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

Fragestellung 7 (DAA-erfahrene Erwachsene)

Der pU unterscheidet in seinem Dossier innerhalb der Population der DAA-erfahrenen Erwachsenen zwischen NS5A-naiven (Fragestellungen B1.1 bis B6.2 des pU) und NS5A-erfahrenen (Fragestellung C des pU) Patientinnen und Patienten. Für NS5A-naive benennt der pU die gleichen Vergleichstherapien wie für DAA-naive Erwachsene, nämlich LDV/SOF für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 sowie SOF/VEL für die Genotypen 2 und 3. Für NS5A-erfahrene Erwachsene sieht der pU eine Therapie aus SOF/VEL + RBV als zweckmäßig an.

Für die Fragestellung 7 (DAA-erfahrene Erwachsene) hat der G-BA nach Einreichung des Dossiers folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: 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. Es wird gemäß der Festlegung des G-BA davon ausgegangen, dass interferonbasierte Schemata für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen [8].

Die vom pU genannten Vergleichstherapien weichen damit von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Da die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nach Einreichung des Dossiers erfolgte, findet sich im Dossier keine Begründung zur Abweichung zwischen den Vergleichstherapien des pU und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Bei den vom pU genannten Vergleichstherapien handelt es sich gegebenenfalls um mögliche Therapieoptionen innerhalb der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes. Es bestehen aber auch weitere Therapieoptionen. Abhängig vom Genotyp und gegebenenfalls Zirrhosestatus stehen DAA-erfahrenen Patientinnen und Patienten beispielsweise auch Daclatasvir [10], SOF + RBV [11] oder SOF/VEL + RBV [5] zur Verfügung. Zudem entsprechen zwar die vom pU für den jeweiligen Genotyp angegebenen Behandlungsdauern den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen, für bestimmte NS5A-naive Erwachsene mit dem Genotyp 1, 4, 5 oder 6 kann aber auch eine alternative Therapiedauer in Betracht gezogen werden [15].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt. Es ist zu berücksichtigen, inwieweit die Vergleichstherapie innerhalb potenziell relevanter Studien für die darin eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.

2.10.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.10.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist: Welche Wahrscheinlichkeit und welches Ausmaß eines Nutzens und Zusatznutzens bestehen für SOF/VEL/VOX bei erwachsenen Patienten mit CHC im Vergleich zur jeweils adäquaten zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Aus der Zulassung von SOF/VEL/VOX und den Vorgaben der Fachinformationen der jeweiligen vom pU gewählten Vergleichstherapien (siehe Tabelle 39 in Abschnitt 2.10.1) in Abhängigkeit vom Genotyp der CHC und dem Zirrhosestatus formuliert der pU in seinem Dossier insgesamt 23 Fragestellungen. Zunächst unterscheidet der pU zwischen DAA-naiven und DAA-erfahrenen Erwachsenen. Die erste Gruppe bearbeitet der pU innerhalb seiner Fragestellungen A1.1 bis A6.2. Bei den DAA-erfahrenen Erwachsenen unterteilt der pU zwischen NS5A-naiven (Fragestellungen B1.1 bis B6.2 des pU) und NS5A-erfahrenen (Fragestellung C des pU) Patientinnen und Patienten.

Der Aufteilung der Fragestellungen des pU wird für DAA-naive Erwachsene (Fragestellungen 1.1 bis 6.2) gefolgt. Die Aufteilung für DAA-erfahrene Erwachsene (Fragestellung 7) wird nicht übernommen. Dies liegt darin begründet, dass für die Fragestellung 7 die Bewertung des Zusatznutzens nicht gegenüber den vom pU genannten Vergleichstherapien (siehe Tabelle 39 in Abschnitt 2.10.1), sondern gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes) erfolgt, welche keine weitere Aufteilung der Fragestellung erfordert.

Einschlusskriterien

Seine Ein- und Ausschlusskriterien formuliert der pU getrennt für die Studien, in denen SOF/VEL/VOX im direkten Vergleich zur jeweiligen Vergleichstherapie untersucht wurde, und für Studien für weitere Untersuchungen.

Die vom pU in weiteren Untersuchungen betrachteten Ergebnisse der SOF/VEL/VOX-Arme aus RCTs sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.8.1). Die Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen werden daher nicht kommentiert. Die einzige Ausnahme bildet das Kriterium zum Studientyp für weitere Untersuchungen, da der pU hierfür eine Einschränkung vornimmt, die – unter anderem – dazu

führt, dass der vom pU postulierte Vorteil für eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 7 infrage gestellt wird.

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU für die Suche nach Studien für direkte Vergleiche wird weitgehend gefolgt. Einschränkungen und Ergänzungen werden nachfolgend beschrieben.

Population

Der pU nennt in den Ausschlusskriterien unter anderem „andere Erkrankung“. Insbesondere HBV- oder HIV-koinfizierte Patientinnen und Patienten sollten jedoch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Für direkte Vergleiche wurden allerdings keine RCTs identifiziert, in denen HBV- oder HIV-koinfizierte Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Für diese Patientinnen und Patienten stehen für die vorliegende Nutzenbewertung somit keine Daten zur Verfügung.

Vergleichstherapie

Der pU gibt für DAA-erfahrene Erwachsene (Fragestellung 7) spezifische Wirkstoffkombinationen als Einschlusskriterium an und schließt andere Vergleichstherapien aus. Diese Einschränkung führt dazu, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in den Einschlusskriterien nicht vollständig abgebildet ist (siehe Abschnitt 2.10.1). Für die Fragestellung 7 wurde bei der eigenen Suche allerdings keine Studie identifiziert, in der SOF/VEL/VOX direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes). Die abweichende Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU hat also keine Konsequenzen, weil dadurch keine relevante Evidenz ausgeschlossen wurde.

Endpunkte

Der pU plant, Studien einzuschließen, in denen Ergebnisse zu mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien berichtet wurden: Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er nennt dabei bereits exemplarisch Endpunkte (SVR) beziehungsweise Instrumente (SF-36, die Hepatitis-C-Version des Fragebogens Chronic Liver Disease Questionnaire [CLDQ-HCV], Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue [FACIT-F], Work Productivity and Activity Impairment [WPAI]: Hepatitis C), die aus seiner Sicht geeignet sind, die genannten Kategorien abzubilden. Die Patientenrelevanz beziehungsweise Validität der genannten Endpunkte und Instrumente lässt sich nicht in allen Fällen direkt ableiten. Zur Kommentierung der Auswahl der Endpunkte siehe Abschnitte 2.10.2.4.3 und 2.10.2.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Studiendauer

Der pU gibt für die Fragestellungen jeweils als Mindeststudiendauer eine konkrete Behandlungsdauer plus 12 Wochen Nachbeobachtung an. Die vom pU angegebene Behandlungsdauer gewährleistet jedoch nicht in allen Fällen einen zulassungskonformen

Einsatz der Vergleichstherapie. Beispielsweise kann für die Fragestellungen 2.1, 3.1, 3.2, 4.1, 5.1 und 6.1 bei der vom pU angegebenen Behandlungsdauer von 8 Wochen die Vergleichstherapie (SOF/VEL beziehungsweise LDV/SOF) nicht gemäß der Fachinformation [5,15] 12 Wochen lang eingesetzt werden. Allerdings bleibt diese Einschränkung durch den pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da dadurch vom pU keine relevanten Studien ausgeschlossen werden.

Studientyp für weitere Untersuchungen

Der pU plant, unter den weiteren Untersuchungen für Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sowohl für die Intervention als auch für die jeweilige Vergleichstherapie ausschließlich RCTs einzuschließen. Er begründet dies damit, dass dadurch eine möglichst hohe Qualität der Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien gewährleistet werde.

Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar. Die Aussagen des pU zum Zusatznutzen basieren auf einzelnen Armen der RCTs. Durch die Berücksichtigung einzelner Arme aus RCTs kann nicht per se von einer höheren Qualität der Vergleiche ausgegangen werden.

2.10.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Die Methodik zu weiteren Untersuchungen wird nicht kommentiert, da diese Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.8.1).

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs, die der pU für direkte Vergleiche heranzieht. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Darüber hinaus beschreibt der pU in diesem Abschnitt auch sein Vorgehen zur Bewertung von Verzerrungsaspekten für indirekte Vergleiche sowie für die Studien, die von ihm nicht vergleichend dargestellt werden. Da indirekte Vergleiche nicht vorgelegt wurden und nicht vergleichende Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind, wird die zugehörige Methodik des pU nicht kommentiert.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, dass die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien generell anhand des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements erfolgte und in Anhang 4-E dargestellt wird. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU benennt Charakteristika, die aus seiner Sicht die Studienpopulation beschreiben. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien stellt der pU die geplanten Merkmale dar. Die vom pU aufgeführten Merkmale sind für die Charakterisierung der Studienpopulationen umfassend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für direkte Vergleiche auf Basis von RCTs die Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie (entspricht dem Merkmal Rasse des pU), Hepatitis-C-Virus(HCV)-Subgenotyp, Zirrhosestatus, IL28B-Genotyp, HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn, Vorbehandlung und deren Art sowie Ansprechen auf die letzte Therapie und Anzahl der Vortherapien dargestellt. Zudem werden ergänzend die Zahlen der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch sowie Therapieabbruch dargestellt.

Endpunkte

Der pU nennt die von ihm für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte und beschreibt, warum diese aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in den Abschnitten 2.10.2.4.3 und 2.10.2.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) äußert sich der pU zu den verwendeten Effektmaßen und den entsprechenden Berechnungen.

Effektschätzer

Für dichotome Endpunkte berechnet der pU absolute und relative Effektmaße (relatives Risiko, Odds Ratio, Risikodifferenz). Falls kein Ereignis in einer Behandlungsgruppe vorliegt, führt der pU eine Stetigkeitskorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellohäufigkeiten) durch. Für stetige Endpunkte verwendet der pU die Mittelwertdifferenz als Effektmaß. Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht er die standardisierte Mittelwertdifferenz

(Hedges' g) unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Metaanalysen

Da der pU im Dossier für die Fragestellungen 2.1, 3.1, 3.2 und innerhalb der Fragestellung 7 (davon NS5A-naive Erwachsene mit dem Genotyp 2 oder 3) jeweils nur 1 Studie für den direkten Vergleich einschließt, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet.

Sensitivitätsanalysen für das SVR12

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.4) Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Der pU beschreibt die für das SVR12 in allen Auswertungen vorgenommenen Ersetzungsregeln. Demnach wurde bei einem fehlenden Wert 12 Wochen nach Therapieende von einem Erreichen des SVR12 ausgegangen, falls sowohl davor als auch danach ein HCV-RNA-Wert kleiner als die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) gemessen worden war. Ansonsten wurde angenommen, dass das SVR12 nicht erreicht wurde.

Eine solche Sensitivitätsanalyse ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings handelt es sich bei der beschriebenen Auswertung um die primäre Analyse. Eine Analyse basierend auf den beobachteten Werten ohne Ersetzung fehlender Werte präsentiert der pU in Modul 4 A nicht. Angaben zur Anzahl ersetzter Werte macht er dort ebenfalls nicht. Deshalb wurde für die Nutzenbewertung zusätzlich auf Auswertungen in den entsprechenden Studienberichten zurückgegriffen. Den Studienberichten konnte für die Fragestellungen 3.1, 3.2 und 7 entnommen werden, wie viele Werte in den Auswertungen jeweils ersetzt wurden. Für die Fragestellung 2.1 konnte die Anzahl fehlender Werte nicht exakt bestimmt, jedoch auf maximal 1 eingegrenzt werden.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird weitgehend gefolgt. Da sich für die Nutzenbewertung keine fazitrelevanten Abweichungen ergaben, werden diese nicht kommentiert.

Da für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1 der Studie POLARIS-4 vom pU keine Ergebnisse aus Interaktionstests vorgelegt wurden, wurden diese nachträglich unter Verwendung des Q-Tests berechnet. Eine Beurteilung der Relevanz der Studie POLARIS-4 findet sich in Abschnitt 2.8.1.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.10.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Daher wird die vom pU beschriebene Methodik nicht kommentiert.

2.10.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.10.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers. Zusätzlich beschreibt der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.2) sein Vorgehen zur Informationsbeschaffung differenziert nach Fragestellung. Nachfolgend werden Angaben aus Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) kommentiert; die Kommentierung zu Modul 4 A (Abschnitt 4.2.2) findet sich in Abschnitt 2.10.2.9.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [16,17].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurde keine zusätzliche relevante Studie zu SOF/VEL/VOX identifiziert. Lediglich für die Fragestellungen 2.1, 3.1 und 3.2 liegen RCTs für direkte Vergleiche gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (POLARIS-2 und POLARIS-3, siehe Abschnitt 2.10.2.3.2), die für die Bewertung herangezogen werden. Für eine Patientengruppe innerhalb der Fragestellung 7 (NS5A-naive Erwachsene mit dem Genotyp 2 oder 3) legt der pU die RCT POLARIS-4 vor, die jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 2.8.1).

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.2 und 4.1 bis 6.2 keine Studien zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs identifiziert. Für diese Fragestellungen führte der pU keine Suchen für indirekte Vergleiche durch.

Innerhalb der Fragestellung 7 hat der pU für NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 sowie für NS5A-erfahrene Erwachsene ebenfalls keine Studien zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs identifiziert. Für die NS5A-naiven Erwachsenen mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 führte der pU Suchen nach RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche und für NS5A-erfahrene Erwachsene zusätzlich für Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen RCTs durch.

Für das zu bewertende Arzneimittel hat der pU gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung zu den vom pU gewählten Vergleichstherapien LDV/SOF sowie SOF/VEL + RBV (siehe Abschnitt 2.10.1). Dabei sucht der pU ausschließlich nach RCTs. Nicht randomisierte vergleichende Studien oder einarmige Studien werden somit nicht berücksichtigt.

Studienliste des pU

Die vom pU gewählten Vergleichstherapien LDV/SOF und SOF/VEL + RBV beinhalten Wirkstoffkombinationen des pU. Der pU führt in seiner Studienliste keine Studien zu LDV/SOF sowie SOF/VEL + RBV auf.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für weitere Untersuchungen hat der pU separate bibliografische Recherchen zu LDV/SOF und zu SOF/VEL + RBV durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für weitere Untersuchungen hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu LDV/SOF und zu SOF/VEL + RBV durchgeführt.

Die Suchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat im ICTRP Search Portal die Advanced Search verwendet, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [16,17]. Durch diese Einschränkung wird beispielsweise ein Registereintrag (NCT01878799) zu einer Studie mit LDV/SOF, die in einem vorangegangenen Dossier identifiziert wurde [18], nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu SOF/VEL/VOX findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen ergab keine relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zu LDV/SOF und SOF/VEL + RBV ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei den Studienregistersuchen nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu LDV/SOF und SOF/VEL + RBV wurde dennoch aus folgenden Gründen verzichtet:

- Der pU hat keine Studien identifiziert, die einen indirekten Vergleich mit LDV/SOF (für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6) oder SOF/VEL + RBV (für NS5A-erfahrene Erwachsene) ermöglichen. Somit legt er keine indirekten Vergleiche vor.
- Der pU zieht in den weiteren Untersuchungen lediglich Ergebnisse einzelner Teilpopulationen aus SOF/VEL/VOX-Armen für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese Ergebnisse sind ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.8.1).

2.10.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkte Vergleiche aus RCTs: Fragestellungen 2.1, 3.1, 3.2 und 7 (davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 2 oder 3)

Der pU schließt für die Fragestellungen 2.1, 3.1, 3.2 und für DAA-erfahrene Erwachsene (Fragestellung 7) jeweils 1 RCT für direkte Vergleiche in seine Bewertung ein. Es handelt sich dabei um folgende Studien:

- Fragestellung 2.1 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 2 und ohne Zirrhose): POLARIS-2 (Teilpopulation: Genotyp 2, ohne Zirrhose)
- Fragestellung 3.1 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 3 und ohne Zirrhose): POLARIS-2 (Teilpopulation: Genotyp 3)
- Fragestellung 3.2 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose): POLARIS-3 (Gesamtpopulation)
- Fragestellung 7 (DAA-erfahrene, davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 2 oder 3): POLARIS-4 (jeweils Teilpopulation mit Genotyp 2 beziehungsweise Genotyp 3)

Die Studien POLARIS-2 und POLARIS-3 werden, dem pU folgend, für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitte 2.5, 2.6 und 2.7). Die Studie POLARIS-4 ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da in dieser Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist (siehe Abschnitt 2.8.1).

Weitere Untersuchungen: Fragestellungen 1.1, 4.1, 5.1, 6.1 und 7 (davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 1 oder 4 und NS5A-erfahrene Erwachsene)

Für die Fragestellungen 1.1, 4.1, 5.1, 6.1 und für DAA-erfahrene Erwachsene (Fragestellung 7, davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 1 oder 4 und NS5A-erfahrene Erwachsene) stellt der pU ausschließlich Ergebnisse zu SOF/VEL/VOX dar. Ergebnisse zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

Für SOF/VEL/VOX betrachtet der pU jeweils einzelne Arme aus folgenden Studien:

- Fragestellung 1.1 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 1 und ohne Zirrhose): POLARIS-2 (Teilpopulation: Genotyp 1, ohne Zirrhose)
- Fragestellung 4.1 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 4 und ohne Zirrhose): POLARIS-2 (Teilpopulation: Genotyp 4, ohne Zirrhose)
- Fragestellung 5.1 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 5 und ohne Zirrhose): POLARIS-2 (Teilpopulation: Genotyp 5, ohne Zirrhose)

- Fragestellung 6.1 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 6 und ohne Zirrhose): POLARIS-2 (Teilpopulation: Genotyp 6, ohne Zirrhose)
- Fragestellung 7 (DAA-erfahrene Erwachsene)
 - davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 1: TRILOGY-3, POLARIS-4 (jeweils Teilpopulationen ohne Zirrhose beziehungsweise mit kompensierter Zirrhose)
 - davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 4: POLARIS-4 (Teilpopulationen ohne Zirrhose beziehungsweise mit kompensierter Zirrhose)
 - davon NS5A-erfahrene Erwachsene: TRILOGY-3 (Teilpopulation: NS5A-erfahren) und POLARIS-1 (Gesamtpopulation)

Für DAA-naive sowie DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene beansprucht der pU auf Basis dieser Daten keinen Zusatznutzen.

Für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Erwachsene beschreibt der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.4), warum aus seiner Sicht auch ohne vergleichende Evidenz ein Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gezeigt werden kann. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1).

Keine Evidenz aus RCTs identifiziert: Fragestellungen 1.2, 2.2, 4.2, 5.2, 6.2 und 7 (davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 5 oder 6)

Für die Fragestellungen 1.2, 2.2, 4.2, 5.2, 6.2 und 7 (davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 5 oder 6) findet der pU keine Evidenz auf Basis von RCTs. Für die Bewertung des Zusatznutzens für diese Patientengruppen liegen daher keine Daten vor.

2.10.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.10.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2, 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Nachfolgend werden ausschließlich Angaben aus Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) zu den direkt vergleichenden RCTs POLARIS-2 und POLARIS-3 kommentiert. Auf eine Kommentierung der Angaben zu weiteren Untersuchungen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.2) wird verzichtet, da diese Daten für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.8.1). Darüber hinaus werden Angaben zu der RCT POLARIS-4 kommentiert, die zwar für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 2.8.1), in der Nutzenbewertung jedoch ergänzend dargestellt wird.

Der pU legt in Modul 4 A Angaben zum Design der RCTs POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4, zu Teilpopulationen der RCTs POLARIS-2 (einzeln für Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 beziehungsweise Genotyp 3, jeweils ohne Zirrhose) und POLARIS-4 (einzeln für Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 beziehungsweise 3) und zur Gesamtpopulation der RCT POLARIS-3 vor. Die Informationen zum Studiendesign sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden auf Basis der Studienunterlagen Angaben zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 der RCT POLARIS-4 und für alle dargestellten Studien zur Vor- und Begleitmedikation sowie – sofern verfügbar – zu Therapie- und Studienabbrüchen ergänzt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 auf den deutschen Versorgungsalltag aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der HCV-infizierten deutschen Population gegeben sei. Er beschreibt mit Verweis auf [19] die altersgruppenabhängigen Raten an Erstdiagnosen und weist darauf hin, dass gemäß einer Datenbankabfrage des Robert Koch-Instituts Männer doppelt so häufig von einer HCV-Infektion betroffen seien wie Frauen. Diesen Angaben stellt er die Anteile an Männern und Patientinnen und Patienten < 65 Jahren in den Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 gegenüber. Er beschreibt außerdem, dass der überwiegende Anteil der Studienpopulationen weiß war.

Diese Überlegungen ermöglichen keine Einschätzung, ob die Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

2.10.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2, 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die vom pU für direkte Vergleiche eingeschlossenen Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt es jeweils als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt. Das offene Studiendesign der Studien wird bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Der Bewertung auf Endpunktebene, bei der sich der pU jeweils auf die Gesamtpopulationen der Studien bezieht, wird nicht in allen Punkten gefolgt. Es wurde nachträglich eine Bewertung pro Fragestellung für die Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und für die ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4 pro Teilpopulation (Genotypen 1, 2, 3) vorgenommen.

Morbidität

Für den Erhebungszeitpunkt 12 Wochen nach Therapieende bewertet der pU das Verzerrungspotenzial pro Gesamtpopulation jeweils als niedrig. Die Ergebnisse zum SVR für den Erhebungszeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende werden vom pU nicht herangezogen und ihr Verzerrungspotenzial somit nicht durch ihn bestimmt. Die Ergebnisse zum SVR wurden für die Erhebungszeitpunkte 12 und 24 Wochen nach Therapieende nachträglich pro Fragestellung und für die ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4 pro Teilpopulation (Genotypen 1, 2, 3) jeweils als potenziell niedrig verzerrt eingestuft.

Für die Bewertung werden insbesondere die für die Analysen vorgenommenen Ersetzungen fehlender Werte geprüft. Zu beiden Erhebungszeitpunkten wurden Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert als Patientinnen und Patienten mit Ansprechen gewertet, falls bei ihnen ein Ansprechen vor und nach dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt festgestellt worden war. Zudem wurden in den SVR24-Auswertungen Patientinnen und Patienten mit fehlendem Wert als Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen gewertet, wenn die Therapie bereits zu 12 Wochen nach Therapieende nicht angesprochen hat. Beide Ersetzungsregeln sind klinisch plausibel; dem Vorgehen wird gefolgt.

Des Weiteren wurde zu beiden Erhebungszeitpunkten das Therapieergebnis von Patientinnen und Patienten als Nichtansprechen gewertet, sofern die Patientinnen und Patienten unabhängig vom Grund nicht bis Woche 12 nach Therapieende nachbeobachtet wurden. Außerdem wurde in den SVR24-Auswertungen ein Ansprechen für diejenigen Patientinnen und Patienten gewertet, die bereits zu 12 Wochen nach Therapieende ein Ansprechen hatten. In diesen Fällen wären auch andere Realisationen (Ansprechen beziehungsweise kein Ansprechen) klinisch möglich gewesen. In den vorliegenden Datenkonstellationen führen andere Ersetzungsstrategien jedoch zu keinem qualitativ abweichenden Ergebnis.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse für den Erhebungszeitpunkt 12 Wochen nach Therapieende aus den Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) werden pro Teilpopulation beziehungsweise (für die Studie POLARIS-3) Gesamtpopulation in Übereinstimmung mit der durch den pU pro Gesamtpopulation vorgenommenen Bewertung jeweils als potenziell hoch verzerrt angesehen. Der Grund dafür liegt in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Für Ergebnisse aus den Studien POLARIS-2 und POLARIS-3 wird außerdem der Unterschied von 4 Wochen in den Erhebungszeitpunkten (20 Wochen versus 24 Wochen nach Randomisierung) als Verzerrungsaspekt identifiziert. Bei den für die Fragestellung 3.2 aus der Studie POLARIS-3 vorliegenden Ergebnissen für den Erhebungszeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende liegen zudem keine Angaben zur Anzahl ersetzter Werte vor. Auch dies trägt dazu bei, dass diese Ergebnisse als potenziell hoch verzerrt bewertet werden. Zur Auswahl der Auswertungszeitpunkte siehe Abschnitt 2.10.2.4.3.

Mortalität und unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse der Studien POLARIS-2 und POLARIS-3 zu den Endpunkten Gesamtmortalität und SUE stuft der pU aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen als potenziell hoch verzerrt ein. Dieser Einschätzung wird pro Fragestellung gefolgt.

Die Ergebnisse der Studie POLARIS-4 zu den Endpunkten Gesamtmortalität und SUE werden pro Teilpopulation (Genotypen 1, 2, 3) in Übereinstimmung mit der durch den pU für die Gesamtpopulation vorgenommenen Bewertung jeweils als potenziell niedrig verzerrt angesehen, weil in dieser Studie die Beobachtungszeit für beide Behandlungsarme gleich war.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE stuft der pU pro Gesamtpopulation als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird wegen der fehlenden Verblindung in den Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 bei subjektiv zu treffender Entscheidung nicht gefolgt; stattdessen wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt pro Teilpopulation beziehungsweise (für die Studie POLARIS-3) Gesamtpopulation als hoch bewertet.

Die Ergebnisse der Studie POLARIS-3 für die spezifischen UE Übelkeit und Diarrhö stuft der pU aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen als potenziell hoch verzerrt ein. Der Einschätzung wird gefolgt. Dabei wird das offene Studiendesign als zusätzlicher Verzerrungsaspekt angesehen.

Eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials spezifischer UE aus den Studien POLARIS-2 und POLARIS-4 entfällt, da in der vorliegenden Nutzenbewertung spezifische UE für die Teilpopulationen dieser Studien nicht ausgewählt werden (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).

Für die Gesamtrate der UE erfolgt keine Kommentierung, da in der Operationalisierung der UE auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind, sodass die Gesamtrate UE lediglich ergänzend dargestellt wird.

2.10.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3, 4.3.2.3.3) des Dossiers. Die Kommentare in diesem Abschnitt beziehen sich nur auf Ergebnisse aus direkten Vergleichen, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse aus den SOF/VEL/VOX-Armen von RCTs ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.8.1).

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU legt Auswertungen für Todesfälle vor, die während der Studie erhoben wurden. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung für den Endpunkt Gesamtmortalität herangezogen.

Morbidität

- dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR): eingeschlossen

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum SVR. Er betrachtet das SVR nicht als Surrogatendpunkt und führt aus, warum das SVR aus seiner Sicht als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist. Den Ausführungen des pU ist jedoch die direkte Patientenrelevanz des SVR nicht zu entnehmen; sie stellen viel mehr eine Beschreibung von Surrogateigenschaften des SVR dar.

Das SVR wird nicht als direkt patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Wie in Abschnitt 2.10.2.9.4 beschrieben, stellt das SVR jedoch für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose einen ausreichend validen Surrogatendpunkt für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom dar. Da diese Einschätzung auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht, ist sie mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden. Diese Unsicherheit spiegelt sich darin wider, dass das Ausmaß eines Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft wird.

Der pU schließt das SVR12 in die Nutzenbewertung ein. In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) weist er darauf hin, dass es der Entwicklung nationaler und internationaler Leitlinien entspreche, SVR12-Ergebnisse und nicht mehr SVR24-Ergebnisse zu berücksichtigen [20-22]. In den vom pU zitierten Quellen, denen Angaben zum Stellenwert des SVR24 zu entnehmen sind, wird jedoch ausgeführt, dass Daten zum SVR24 ebenfalls erhoben werden sollten [20,21]. Auch empfiehlt die Food and Drug Administration (FDA) – insbesondere bei neuen DAA und Kombinationstherapien – weiterhin die Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 zu überprüfen [21].

Der pU führt aus, dass die Berücksichtigung des SVR12 aufgrund der hohen Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 der gängigen Praxis entspreche. Um dies zu untermauern, legt der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) Daten zur Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 für die von ihm betrachteten Studien POLARIS-2, POLARIS-3, POLARIS-4 und TRILOGY-3 vor.

Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zeigen die Konkordanzanalysen bezogen auf die Gesamtpopulationen der Studien einen positiven prädiktiven Wert des SVR12 für das SVR24 in 99,8 % (POLARIS-2) und 100 % (POLARIS-3) der Fälle und für die ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4 ebenfalls in

100 % der Fälle. Aus den Studienunterlagen folgt, dass die Konkordanz in den Teilpopulationen in 100 % der Fälle vorliegt. In diese Auswertungen sind jedoch jeweils ausschließlich Werte von Patientinnen und Patienten eingegangen, die Angaben zum SVR sowohl zu Woche 12 als auch 24 nach Therapieende hatten. Daher werden zusätzlich zum SVR12 auch das SVR24 sowie Informationen aus den Studienberichten zu Ersetzungen fehlender Werte betrachtet. Es wird überprüft, ob die Ersetzungen einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse haben können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36: eingeschlossen

Der SF-36 ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu den Summenscores MCS und PCS zusammengefasst, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Der pU schließt den MCS und den PCS in die Nutzenbewertung ein. Er präsentiert dabei in Modul 4 A Ergebnisse zu 2 Auswertungszeitpunkten: Änderung von Studienbeginn bis Therapieende und Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Therapieende.

In den eingeschlossenen Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 waren jedoch zusätzlich Auswertungen zur Änderung von Studienbeginn bis 24 Wochen nach Therapieende geplant. Diese legt der pU in Modul 4 A nicht vor, und er erklärt sein Vorgehen nicht. Für die Nutzenbewertung wäre eine Auswertung für eine längere Beobachtungsdauer zu bevorzugen.

In den Studienberichten liegen allerdings die entsprechenden Ergebnisse für die jeweilige Gesamtpopulation vor. Dadurch können Daten für diesen Auswertungszeitpunkt für die Fragestellung 3.2 entnommen werden, da für diese Fragestellung die Gesamtpopulation der Studie (POLARIS-3) relevant ist. Die Ergebnisse zwischen den Auswertungszeitpunkten 12 und 24 Wochen nach Therapieende sind in dieser Studie konsistent (siehe Abschnitt 2.7.3.3). Für Subgruppenanalysen kann dies jedoch nicht beurteilt werden, da im Dossier keine Subgruppenanalysen zum SF-36 zu 24 Wochen nach Therapieende vorliegen.

Zusammenfassend wird für die vorliegende Nutzenbewertung für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund der Datenkonstellation die Auswertung der Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Therapieende herangezogen: Zu diesem Zeitpunkt liegen sowohl Ergebnisse der Gesamt- und Teilpopulationen als auch Subgruppenanalysen für die Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 vor.

- CLDQ-HCV: nicht eingeschlossen

Der CLDQ-HCV ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit HCV-Infektion. Das Instrument basiert auf einem Fragebogen, der speziell für Patientinnen und Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (CLDQ) entwickelt wurde. Der pU zitiert im Dossier die entsprechende

Validierungsstudie für diese Patientenpopulation [23]. Der pU macht allerdings keine Angaben zur Validierung des Fragebogens, der spezifisch für HCV-Patientinnen und -Patienten entwickelt wurde. Aus orientierenden Recherchen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden 2 weitere Publikationen für diesen Fragebogen identifiziert [24,25]. Auf Basis dieser Publikationen ist die Inhaltsvalidität des Fragebogens nicht gezeigt. Zudem bleibt unklar [24], welche Version des Fragebogens in welcher Sprache validiert wurde, da entsprechende Angaben fehlen.

- FACIT-F: nicht eingeschlossen

Der FACIT-F ist ein symptomspezifisches Instrument, das aus einem Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G]) und einer symptomspezifischen Subskala zur Ermüdung (Fatigue-Subskala) zusammengesetzt ist. Der FACT-G umfasst 4 Domänen und wurde ursprünglich zur Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Krebspatientinnen und -patienten entwickelt. Seine Ergänzung (die FACIT-Fatigue-Skala) wurde für weitere chronische Indikationen eingesetzt und validiert, beispielsweise für chronisch entzündliche Darm-erkrankungen [26]. Für den FACIT-F liegt jedoch keine Validierung für Patientinnen und Patienten mit CHC vor. Da der pU im Dossier keine Publikationen zur Validität des Instruments vorlegt, wird der FACIT-F nicht in die Bewertung eingeschlossen.

- WPAI: Hepatitis C: nicht eingeschlossen

Der Fragebogen WPAI misst die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität aufgrund des Gesundheitszustands (WPAI: GH) oder eines spezifischen Gesundheitsproblems (WPAI: SHP) der Patientinnen und Patienten. In den vom pU eingeschlossenen Studien wurde eine Hepatitis-C-spezifische Version verwendet (WPAI: Hepatitis C) [27]. Der pU macht keine Angaben zur Validität des WPAI: Hepatitis C als Instrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität. Zudem können Arbeitsausfälle und berufliche Einschränkung zwar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, eignen sich jedoch nicht als Maß für gesundheitsbezogene Lebensqualität allgemein. Der WPAI: Hepatitis C wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- spezifische UE: abhängig von der Fragestellung eingeschlossen

Spezifische UE für die Nutzenbewertung sollten zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt werden. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Der pU stellt in Modul 4 A für die Teilpopulationen der Studien POLARIS-2 (Fragestellungen 2.1 und 3.1) und POLARIS-4 (Fragestellung 7, davon NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 2 oder 3) sowie für die Gesamtpopulation der Studie POLARIS-3 (Fragestellung 3.2) UE dar, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in einem Studienarm auftraten, und betrachtet diese UE als Endpunkte für seine Bewertung. Der pU berücksichtigt bei der Darstellung der UE lediglich einzelne PTs, jedoch keine SOC. Auswertungen aller UE nach SOC und PT waren jedoch in allen Studien a priori geplant; in den Studienberichten liegen entsprechende Ergebnisse für die Gesamtpopulationen vor.

Auf Basis dieser Selektion des pU ist eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht für alle Fragestellungen sichergestellt. Dies wird nachfolgend beschrieben.

Auswahl spezifischer UE für die Fragestellungen 2.1, 3.1 und 7

Für die Fragestellungen 2.1, 3.1 und 7 werden keine spezifischen UE eingeschlossen. Der Grund hierfür ist, dass der pU für diese Fragestellungen für die Teilpopulationen die Auswertungen aller UE nach SOC und PT nicht vorlegt. Auf Basis der vom pU vorgelegten Auswertungen zu häufigen UE ist eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt. Für die Fragestellungen 2.1 und 3.1 ist es zum Beispiel in Anbetracht der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie POLARIS-2 auf SOC- und PT-Ebene (siehe Tabelle 44 in Anhang A.1) möglich, dass in den relevanten Teilpopulationen Effekte für spezifische UE vorliegen, die auf Basis der Auswertungen des pU nicht identifiziert werden. So zeigt sich beispielsweise in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Gesamtpopulation ein deutlicherer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen als in den dieser SOC zugehörigen PTs. Es ist unklar, ob dieses Ergebnismuster auch in den relevanten Teilpopulationen vorliegt, da der pU hierzu keine Auswertungen auf SOC-Ebene liefert.

Darüber hinaus ist es für die Teilpopulationen der Studien POLARIS-2 und POLARIS-4 nicht sachgerecht, häufige UE auf Basis der Häufigkeiten der Gesamtpopulationen zu identifizieren. So können UE auf SOC- oder PT-Ebene in den Gesamtpopulationen bei < 5 % in beiden Armen aufgetreten und somit vom pU nicht identifiziert worden sein, obwohl sie in den entsprechenden Teilpopulationen bei höheren Patientenanteilen aufgetreten sein können.

In Anhang A der vorliegenden Dossierbewertung werden für die Fragestellungen 2.1 und 3.1 und in Anhang B.2 für die ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4 häufige UE in der Gesamtpopulation der jeweiligen Studie ergänzend dargestellt. Diese Ergebnisse ermöglichen keine Identifizierung der spezifischen UE für die Teilpopulationen.

Auswahl spezifischer UE für die Fragestellung 3.2

Für die Fragestellung 3.2 ist die Gesamtpopulation der Studie POLARIS-3 relevant. Da im Studienbericht die Ergebnisse sowohl auf PT- als auch auf SOC-Ebene vorliegen, können spezifische UE ausgewählt werden, obwohl die Angaben in Modul 4 A unzureichend sind. Auf Basis der oben beschriebenen Methodik werden für die Fragestellung 3.2 folgende spezifische UE ausgewählt:

- Übelkeit (PT): eingeschlossen
- Diarrhö (PT): eingeschlossen

In Anhang A.2 der vorliegenden Dossierbewertung werden für die Fragestellung 3.2 häufige UE in der Studie POLARIS-3 dargestellt. Auf die Darstellung häufiger SUE sowie Abbrüche wegen UE wird verzichtet, da in der Studie POLARIS-3 kein Einzelereignis der SUE bei mehr als 2 Patientinnen und Patienten (0,9 % der Gesamtpopulation) und kein Einzelereignis der Abbrüche wegen UE bei mehr als 1 Patientin oder Patient (0,5 % der Gesamtpopulation) aufgetreten ist.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung sind folgende Effektmodifikatoren relevant:

- Alter (< 65 Jahre / \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ethnie (schwarz / nicht schwarz)
- Zirrhosestatus (kompensierte Zirrhose / keine Zirrhose)
- IL28B-Genotyp (CC / Non-CC [CT beziehungsweise TT])
- HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn (< 800 000 IU/ml / \geq 800 000 IU/ml)
- Vorbehandlung (nicht vorbehandelt / vorbehandelt)

Nur für therapieerfahrene Patientinnen und Patienten darüber hinaus:

- Ansprechen auf Vortherapie (kein Ansprechen / Rückfall / andere)

Die gewählten Trennwerte waren in den relevanten Studien präspezifiziert.

Das Subgruppenmerkmal Zirrhosestatus wird nur für die Fragestellung 7 herangezogen, da die Populationen aller anderen Fragestellungen ausschließlich aus Patientinnen und Patienten entweder ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose bestehen. Das Subgruppenmerkmal Vorbehandlung wird für die Fragestellung 7 nicht herangezogen, da die Population dieser Fragestellung mit DAA vorbehandelt ist.

Einige der oben aufgeführten Subgruppenmerkmale werden bei einzelnen Fragestellungen nicht betrachtet, wenn mindestens eine Subgruppe der betrachteten Studienpopulation

weniger als 10 Patientinnen und Patienten umfasst [7]. Dies betrifft folgende Fragestellungen und Subgruppenmerkmale:

- Fragestellung 2.1: Vorbehandlung (nicht vorbehandelt / vorbehandelt)
- Fragestellungen 2.1, 3.1 und 7 (für ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4: Genotypen 1, 2, 3): Ansprechen auf Vortherapie (kein Ansprechen / Rückfall / andere)
- Fragestellungen 3.1, 3.2 und 7 (für ergänzend dargestellte Studie POLARIS-4: Genotypen 2, 3): Ethnie (schwarz / nicht schwarz)

Des Weiteren werden bei binären Daten Subgruppenanalysen nur herangezogen, wenn mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [7].

Alle relevanten Effektmodifikatoren wurden nur für das Surrogat SVR12 untersucht. Für den SF-36 (Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Therapieende) und die Endpunkte Übelkeit und Diarrhö liegen zu den herangezogenen Subgruppenmerkmalen Analysen lediglich für Alter, Geschlecht, Zirrhosestatus, HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn und Vorbehandlung vor.

2.10.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX herangezogen.

2.10.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX herangezogen.

2.10.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt im Dossier weitere Untersuchungen zu den Fragestellungen vor, für die keine direkten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Verfügung stehen (Fragestellungen 1.1, 4.1, 5.1, 6.1 und innerhalb der Fragestellung 7 für NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 1 oder 4 sowie für NS5A-erfahrene Erwachsene). Dabei handelt es sich ausschließlich um Daten zu SOF/VEL/VOX, denen der pU keine Daten zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüberstellt. Für die Fragestellungen 1.1, 4.1, 5.1 und 6.1 leitet der pU aus diesen Daten keinen Zusatznutzen ab. Jedoch beansprucht er für NS5A-erfahrene Erwachsene auf Basis dieser Daten sowie weiterer Argumente einen Zusatznutzen. Dem Vorgehen bei dieser Population wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1).

2.10.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.10.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Kommentar zu Studien für direkte Vergleiche

Der pU ordnet die Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 der Evidenzstufe Ib zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU beschreibt für die Studien POLARIS-2, POLARIS-3 und POLARIS-4 seine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene jeweils für die Gesamtpopulation. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des Verzerrungspotenzials vom pU. Darüber hinaus werden teilweise andere Endpunkte für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Zur Kommentierung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 2.10.2.4.2. Zur Auswahl der Endpunkte siehe Abschnitt 2.10.2.4.3.

Zudem beschreibt der pU für die 3 Studien, dass aus seiner Sicht generell die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich ist; nur für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität könnten wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Dem Vorgehen des pU wird nur teilweise gefolgt.

Aus den Studien POLARIS-2 und POLARIS-3 können für die Endpunkte Gesamtmortalität, Abbruch wegen UE sowie zusätzlich in der Studie POLARIS-3 für die Endpunkte Übelkeit und Diarrhö jeweils wegen des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.10.2.4.2) maximal Anhaltspunkte im Vergleich zur jeweiligen Vergleichstherapie der Studie abgeleitet werden. Die Studie POLARIS-4 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.8.1).

Kommentar zu weiteren Untersuchungen

Der pU führt aus, dass er für DAA-naive Erwachsene keine indirekten Vergleiche, für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene adjustierte indirekte Vergleiche und für NS5A-erfahrene Erwachsene zusätzlich Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen RCTs anstrebt.

Da der pU in weiteren Untersuchungen ausschließlich Ergebnisse aus SOF/VEL/VOX-Armen ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, lässt sich auf dieser Basis kein Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX ableiten (siehe Abschnitte 2.4.1 und 2.8.1). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

2.10.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Kommentar zu Studien für direkte Vergleiche

DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 2 und ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) oder mit Genotyp 3 und ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)

Für die Fragestellungen 2.1 und 3.1 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 2 oder 3, jeweils ohne Zirrhose) beansprucht der pU keinen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Bewertung wird gefolgt.

DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)

Für die Fragestellung 3.2 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 3 und mit kompensierter Zirrhose) leitet der pU keinen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. In der Begründung beschreibt der pU zwar für die Endpunkte Übelkeit und Diarrhö jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von SOF/VEL/VOX. Der pU gibt jedoch an, dies seien bei fast allen Patientinnen und Patienten nicht schwerwiegende, transiente oder intermittierende Ereignisse, die unter SOF/VEL/VOX auftraten. Weiter führt der pU aus, dass er in Hinblick auf die Art und den aus seiner Sicht geringen Schweregrad der gastrointestinalen Ereignisse in Relation zur Therapiedauer die tatsächliche klinische Relevanz dieser Ergebnisse als sehr gering einschätzt und keinen geringeren Nutzen ableitet.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Bei den Endpunkten Übelkeit und Diarrhö handelt es sich um patientenrelevante Ereignisse, die in der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind. Da den negativen Effekten von SOF/VEL/VOX für diese Endpunkte keine positiven Effekte gegenüberstehen, wird für die Fragestellung 3.2 in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

DAA-erfahrene Erwachsene mit CHC, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 7)

Der pU leitet für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 2 keinen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. In der Begründung beschreibt der pU zwar für den Endpunkt Diarrhö einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von SOF/VEL/VOX. Der pU gibt jedoch an, dies seien bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht schwerwiegende, transiente oder intermittierende Ereignisse, die unter SOF/VEL/VOX auftraten. Daraus leitet der pU keinen geringeren Nutzen von SOF/VEL/VOX ab. Für die DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Erwachsenen mit Genotyp 3 leitet der pU für die Subgruppe mit kompensierter Zirrhose einen

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX ab. Diese Einschätzung des pU beruht auf einem statistisch signifikanten Effekt für das Surrogat SVR12 in dieser Subgruppe.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch für beide Patientengruppen kein Zusatznutzen abgeleitet: Die vom pU für diese Patientengruppen vorgelegte Studie (POLARIS-4) ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da in ihr die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist (siehe Abschnitt 2.8.1).

Dessen ungeachtet zeigen sich in der Studie POLARIS-4, die ergänzend dargestellt wird (siehe Abschnitt 2.8.1 und Anhang B), bei den vom pU ausgewählten spezifischen UE für die DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Erwachsenen

- mit Genotyp 1 statistisch signifikante Effekte zuungunsten von SOF/VEL/VOX für die UE Diarrhö (PT) (19 [24,4 %] Patientinnen und Patienten mit Ereignis im SOF/VEL/VOX-Arm, 5 [7,7 %] im SOF/VEL-Arm) und Schlaflosigkeit (PT) (5 [6,4 %] Patientinnen und Patienten mit Ereignis im SOF/VEL/VOX-Arm, 0 im SOF/VEL-Arm),
- mit Genotyp 2 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von SOF/VEL/VOX für das UE Diarrhö (PT) (8 [25,8 %] Patientinnen und Patienten mit Ereignis im SOF/VEL/VOX-Arm, 0 im SOF/VEL-Arm).

Kommentar zu weiteren Untersuchungen

DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 1 ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1), Genotyp 4 ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1), Genotyp 5 ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) oder Genotyp 6 ohne Zirrhose (Fragestellung 6.1)

Für die Fragestellungen 1.1, 4.1, 5.1 und 6.1 (DAA-naive Erwachsene mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6, jeweils ohne Zirrhose) beschreibt der pU Ergebnisse aus dem SOF/VEL/VOX-Arm der RCT POLARIS-2 ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU beansprucht auf Basis der dargestellten Ergebnisse keinen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Bewertung wird gefolgt.

DAA-erfahrene Erwachsene (Fragestellung 7)

Der pU beschreibt für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit Genotyp 1 oder 4 Ergebnisse aus den SOF/VEL/VOX-Armen der RCTs TRILOGY-3 und POLARIS-4 ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU beansprucht auf Basis der dargestellten Ergebnisse keinen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Für NS5A-erfahrene Erwachsene leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung basiert unter anderem auf Ergebnissen aus den SOF/VEL/VOX-Armen der RCTs POLARIS-1 und TRILOGY-3; die Evidenz zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU dabei nicht dar. Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.8.1).

2.10.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.10.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX eingesetzt.

2.10.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU beschreibt an mehreren Stellen in seinem Dossier, die Datenbasis für die Nutzenbewertung abhängig von der Fragestellung zu definieren. Für DAA-naive Erwachsene (Fragestellungen 1 bis 6) strebt der pU ausschließlich direkte Vergleiche auf Basis von RCTs an. Für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene (Patientengruppe innerhalb der Fragestellung 7) sucht der pU (zusätzlich zu der direkt vergleichenden Evidenz auf Basis von RCTs) nach Studien für adjustierte indirekte Vergleiche. Für NS5A-erfahrene Erwachsene strebt der pU noch zusätzlich Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen RCTs an.

Sein Vorgehen, unterschiedliche Evidenz in Abhängigkeit von der Patientenpopulation vorzulegen, begründet der pU wie folgt:

Der pU führt für DAA-naive Erwachsene aus, auf die Durchführung indirekter Vergleiche zu verzichten, da eine Bewertungsentscheidung auf der Grundlage niedrigerer Evidenzstufe als der von doppelblinden RCTs nur in besonders gelagerten Fallkonstellationen gerechtfertigt sei. Diese Fallkonstellation läge bei DAA-naiven Erwachsenen jedoch nicht vor, da tatsächliche Unterschiede respektive patientenrelevante Vorteile für SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der DAA-naiven Population nicht zu erwarten seien.

Für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene begründet der pU den Verzicht auf die Durchführung von Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen RCTs damit, dass er nicht mit einem dramatischen Effekt rechnet. Im Gegensatz dazu strebt der pU für NS5A-erfahrene Erwachsene solche Vergleiche an, was er mit limitierenden Therapieoptionen für diese Patientengruppe begründet.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Für die Nutzenbewertung sind nicht erwartete Ergebnisse relevant, sondern tatsächliche Evidenz. Somit ist das Vorgehen des pU nicht sachgerecht, in Abhängigkeit der erwarteten Ergebnisse indirekte Vergleiche anzustreben (DAA-erfahrene Erwachsene) oder nicht anzustreben (DAA-naive Erwachsene).

Der pU gibt an, für die Fragestellungen 1.1 bis 6.2 sowie für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene (Patientengruppe innerhalb der Fragestellung 7) die Ergebnisse zu SOF/VEL/VOX der Vollständigkeit halber nicht vergleichend darzustellen, sofern sich die jeweiligen Fragestellungen nicht durch direkte Vergleiche beantworten lassen. Für NS5A-erfahrene Erwachsene stellt der pU ebenfalls Ergebnisse zu SOF/VEL/VOX nicht vergleichend dar, zieht sie jedoch auch zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind sämtlich ohne Darstellung von Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.8.1).

2.10.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.10.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zum SVR. In Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) gibt der pU an, das SVR sei nicht als Surrogatendpunkt zu betrachten. Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die vom pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) dargelegten Ausführungen zum SVR beschreiben die Eigenschaft eines Surrogats, Effekte auf einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt durch Effekte auf einen anderen Endpunkt zu erklären.

Das SVR wird in der vorliegenden Nutzenbewertung dennoch als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom bei Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose bewertet [28-30]. Da der pU keine neuen Daten zur Validierung des SVR vorlegt, wird ein potenzieller Zusatznutzen für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom hinsichtlich seines Ausmaßes (wie auch in den früheren Nutzenbewertungen im Bereich CHC) als nicht quantifizierbar eingestuft.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der HCV-Infektion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von SOF/VEL/VOX als erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer CHC-Virusinfektion [3]. Die Zielpopulation umfasst DAA-naive beziehungsweise DAA-erfahrene Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht der therapeutische Bedarf für die medikamentöse Behandlung bei DAA-vorbehandelten Patientinnen und Patienten, insbesondere bei den NS5A-vorbehandelten Patientinnen und Patienten. SOF/VEL/VOX deckt diese Behandlungslücke ab.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [31], die in den Jahren 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, wird die HCV-Antikörper-Prävalenz auf 0,3 % (0,1 % bis 0,5 %) geschätzt.

Der pU weist daraufhin, dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher ist. In der DEGS1-Studie [31], die in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurde, sind spezifische Patienten- und Risikogruppen (beispielsweise Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten oder intravenöse Drogenkonsumenten) unterrepräsentiert.

Um eine mögliche Unterschätzung zu adressieren, geht der pU für die weitere Berechnung von einer HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % (0,3 % bis 0,5 %) aus.

Im Weiteren geht der pU davon aus, dass nur diagnostizierte Fälle für eine Behandlung zur Verfügung stehen und setzt die Diagnoserate mit 46 % an [32-34]. Er hebt hervor, dass die Diagnoserate mit „erheblichen Unsicherheiten“ verbunden ist.

Die Anzahl der Menschen ≥ 18 Jahren in Deutschland im Jahr 2017 schätzt der pU implizit auf 67 934 600. Weiterhin schätzt er den Gesetzliche-Krankenversicherung(GKV)-Anteil auf Basis der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [35] und dem Statistischen Bundesamt [36] auf 87,5 %. Unter Zugrundelegung der oben genannten Prävalenzraten ergeben sich laut pU 109 375 (82 031 bis 136 719) diagnostizierte erwachsene gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten mit CHC in Deutschland. Der pU erläutert, dass die so ermittelte Anzahl jene bereits geheilten Patientinnen und Patienten einschließt.

Um die bereits geheilten Patientinnen und Patienten vom Patientenpool abzuziehen, geht der pU über mehrere Schritte vor.

i) Zunächst unterteilt der pU die diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit CHC nach Genotyp. Dafür legt er die Publikationen Hüppe et al. (2008) [37] und Hüppe et al. (2016) [38] zugrunde, da diese Studien laut pU wegen des großen Stichprobenumfangs von 10 326 beziehungsweise 1471 Patientinnen und Patienten mit CHC in Deutschland als repräsentativ angesehen werden können. Daraus ergeben sich folgende Anteile als Mittelwert: Genotyp 1 = 67,8 %, Genotyp 2 = 5,2 %, Genotyp 3 = 23,2 %, Genotyp 4 = 3,7 %. Für Genotyp 5 und Genotyp 6 liegt ausschließlich die Publikation Hüppe et al. (2008) [37] zugrunde, nämlich jeweils 0,1 % (siehe Tabelle 40).

ii) Anschließend werden anhand der Publikation Hüppe et al. (2016) [38] Patientinnen und Patienten jedes Genotyps nach Behandlungsstatus (therapienaiv versus vorbehandelt) unterteilt.

iii) Die vorbehandelten Patientinnen und Patienten werden wiederum nach Therapieregime (Peginterferon [peg-IFN] ± RBV und DAA-haltig: NS5A, non-NS5A) unterteilt [39,40]. Nach Berücksichtigung der jeweiligen Heilungsquote [39,41] werden die Patientinnen und Patienten, die mit einem entsprechenden Regime geheilt sind, vom Patientenpool abgezogen.

Tabelle 40: Zwischenschritte zum Herausrechnen von erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
Anteil (%), davon	67,8	5,2	23,2	3,7	0,1	0,1
therapienaiv (%)	50,7	86,0	70,8	55,0	50,7	50,7
vorbehandelt (%), davon	49,3	14,0	29,2	45,0	49,3	49,3
peg-IFN ± RBV (%)	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
erfolgreich therapiert (%)	61,9	61,9	61,9	61,9	61,9	61,9
DAA (96,1 %), davon						
NS5A (%)	100,0	46,0	80,0	100,0	100,0	100,0
erfolgreich therapiert (%)	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1	94,1
non-NS5A (%)	0,0	54,0	20,0	0,0	0,0	0,0
erfolgreich therapiert (%)	–	83,0	79,8	–	–	–
Rekonstruktion der Angaben des pU DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; NS: Nichtstruktur-Protein; peg-IFN: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin						

iv) Abschließend unterteilt der pU die Population in DAA-naive und DAA-erfahrene Patientinnen und Patienten. Die DAA-naiven Patientinnen und Patienten berechnet er aus der Summe von therapienaiven und erfolglos peg-IFN ± RBV-vorththerapierten Patientinnen und Patienten. Die DAA-erfahrenen Patientinnen und Patienten berechnet der pU, indem er von den therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten die erfolgreich mit DAA therapierten und mit peg-IFN ± RBV vorththerapierten Patientinnen und Patienten abzieht.

Der pU berechnet 2893 (2170 bis 3617) DAA-erfahrene GKV-Patientinnen und -Patienten und 63 424 (47 569 bis 79 281) DAA-naive GKV-Patientinnen und -Patienten. Der pU geht somit von einer GKV-Zielpopulation von 66 317 (49 739 bis 82 898) Patientinnen und Patienten aus.

Unabhängig vom Genotyp und Behandlungsstatus teilt der pU die Patientengruppen nach dem Zirrhosestatus (ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose). Basierend auf den Publikationen Hüppe et al. (2008) [37] und Hüppe et al. (2016) [38] ermittelt er einen gewichteten Anteil von 95,4 % für Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose und 4,6 % für Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die berechnete Patientenzahl von 66 317 stellt eine Unterschätzung dar, während die Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung liegt. Im Folgenden wird auf kritische Stellen und Besonderheiten hingewiesen:

Der pU geht von einer HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % (0,3 % bis 0,5 %) aus. Im Abgleich mit vergangenen Dossierbewertungen lässt sich die Obergrenze nachvollziehen. Jedoch wird die HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4 % zu niedrig eingeschätzt.

Des Weiteren setzt der pU die Diagnoserate mit 46 % an. Diese Diagnoserate ist der Anteil der diagnostizierten Fälle mit Antikörpernachweis bezogen auf alle HCV-Antikörper-positiven Fälle. Aus den zitierten Quellen [32-34] ist die Diagnoserate von 46 % bezogen auf HCV-Antikörper-positiven Fälle jedoch nicht ableitbar.

Ad i) Die Genotyp-Anteile entnimmt der pU den Publikationen Hüppe et al. (2008) [37] und Hüppe et al. (2016) [38]. In der Publikation Hüppe et al. (2008) [37] wurden 2003 bis 2006 die Daten von bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten erhoben, während in der Publikation Hüppe et al. (2016) [38] die aktuellere Erhebung (2014) bei Patientinnen und Patienten ohne aktuelle HCV-Behandlung bundesweit in 40 deutschen Hepatitis-Zentren in Deutschland durchgeführt wurde. Die Publikation Hüppe et al. (2016) [38] schließt im Vergleich zu Hüppe et al. (2008) [37] zwar weniger Patientinnen und Patienten ein, ist aber aktueller. Zudem wurden sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Ad ii) Das Verhältnis von therapienaiven zu therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten entnimmt der pU der Publikation Hüppe et al. (2016) [38]. Dort wurden Patientinnen und Patienten ohne aktuelle HCV-Behandlung in Hepatitis-Zentren eingeschlossen. Die bereits geheilten Patientinnen und Patienten wurden nicht eingeschlossen. Daher lässt sich das Verhältnis von therapienaiven zu therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten aus der Publikation Hüppe et al. (2016) [38] nicht ohne weiteres auf die HCV-Antikörper-Prävalenz, welche auch die bereits geheilten Patientinnen und Patienten umfasst, übertragen.

Ad iii) Basierend auf Chhatwal et al. (2017) [39] geht der pU davon aus, dass 3,9 % der vorbehandelten Patientinnen und Patienten (inklusive geheilten Patientinnen und Patienten) ausschließlich mit peg-IFN ± RBV vorbehandelt wurden. Im Anschluss setzt er eine Heilungsrate (61,9 %) an, um die durch peg-IFN ± RBV erfolgreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten abzuziehen. Der Anteil mit 3,9 % ist hinsichtlich der langen Zeit, bevor DAA auf den Markt kamen, zu niedrig. Zudem bezieht sich dieser Anteil in Chhatwal et al. (2017) [39] auf die Behandlung im Zeitraum 2016 bis 2020. Somit wurden zu wenige durch peg-IFN ± RBV erfolgreich vorbehandelte Patientinnen und Patienten abgezogen. Darüber hinaus ist die vom pU angesetzte Heilungsrate von 61,9 % durch peg-IFN ± RBV im Vergleich mit den Studien ADVANCE, G060-A6, REALIZE, SPRINT-2 und RESPOND-2 zu hoch [42,43].

Ad iv) Der pU zieht die durch peg-IFN ± RBV oder DAA erfolgreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten von allen vorbehandelten Patientinnen und Patienten ab. Dies ist nachvollziehbar. Die spontan geheilten therapienaiven Patientinnen und Patienten (sowohl HCV-Antikörper positiv als auch HCV-RNA negativ) berücksichtigt er jedoch nicht in seiner Berechnung.

In den Publikationen Hüppe et al. (2008) [37] und Hüppe et al. (2016) [38] haben jeweils 5,4 % und 15,7 % der Patientinnen und Patienten eine Zirrhose. Der vom pU ermittelte gewichtete Anteil von 4,6 % für Patientinnen und Patienten kann daher, wenn man die oben genannten Publikationen betrachtet, eine Unterschätzung darstellen.

Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass insbesondere aufgrund hoher Heilungsraten keine Zunahme der Prävalenz zu erwarten ist.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.9 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für DAA-naive Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von Therapieerfahrung, Genotyp und Zirrhosestatus verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (siehe Abschnitt 2.2). Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien für DAA-naive Patientinnen und Patienten. Für DAA-erfahrene Patientinnen und Patienten legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest: 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. Der pU stellt die folgenden Kombinationstherapien dar: LDV/SOF, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ± RBV (OBV/PTV/r + DSV ± RBV), SOF/VEL ± RBV, SOF + RBV, OBV/PTV/r + RBV und Best supportive Care. Es existieren jedoch weitere Therapieoptionen. So steht auch DAA-erfahrenen Erwachsenen abhängig vom Genotyp, gegebenenfalls Zirrhosestatus und weiteren Faktoren beispielsweise Daclatasvir [10] zur Verfügung.

Des Weiteren unterteilt der pU die DAA-erfahrenen Patientinnen und Patienten nach der NS5A-Vortherapie (ja / nein) in NS5A-erfahrene und NS5A-naive Patientinnen und Patienten. Diese Unterteilung wird hinsichtlich der Kosten in der vorliegenden Dossierbewertung nicht berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,5,11,44-47].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,5,11,44-47] mit folgender Ausnahme:

Der pU geht von einem Durchschnittsgewicht von 76,3 kg und einer Dosierung von RBV mit 1000 mg aus. Laut Fachinformationen Copegus und Rebetol [47,48] sollen jedoch 1200 mg RBV bei einem Körpergewicht von > 75 kg täglich verabreicht werden.

3.2.3 Kosten

SOF/VEL/VOX ist mit Stand vom 01.09.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe gelistet und die Kosten dafür sind korrekt im Dossier abgebildet. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2017 wieder, außer dass für RBV nicht die wirtschaftlichste Packung zugrunde gelegt wird. Des Weiteren sei zu erwähnen, dass OBV/PTV/r seit dem 01.09.2017 außer Vertrieb ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU identifiziert keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die zwischen SOF/VEL/VOX und der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft unterschiedlich sind. Somit gibt er keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind – abgesehen von den beschriebenen Mängeln beim Verbrauch und bei den Kosten von RBV – nachvollziehbar und plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Bei den DAA-erfahrenen Patientinnen und Patienten wird erwartet, dass im Jahr 2017 circa 25 %, 2018 circa 45 % und 2019 circa 40 % auf SOF/VEL/VOX eingestellt werden. Bei den DAA-naiven Patientinnen und Patienten wird erwartet, dass der Marktanteil von SOF/VEL/VOX bei unter 1 % liegt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von 66 317 (49 739 bis 82 898) aus. Die berechnete Patientenzahl von 66 317 stellt eine Unterschätzung dar, während die Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung liegt. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die HCV-Antikörper-Prävalenz im Abgleich mit vergangenen Dossierbewertungen niedriger eingeschätzt wird. Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind – abgesehen von den beschriebenen Mängeln beim Verbrauch und bei den Kosten von RBV – nachvollziehbar und plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

SOF/VEL/VOX wird bei Erwachsenen zur Behandlung der CHC angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 41 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 41: 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 41: 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 [3] 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

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 42: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Fragestellung	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
SOF/VEL/VOX	1	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1	38 122 (28 592–47 653)	Der pU geht von einer GKV-Zielpopulation von 66 317 (49 739 bis 82 898) aus. Die berechnete Patientenzahl von 66 317 stellt eine Unterschätzung dar, während die Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung liegt. Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.
	1.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	95,4%	
	1.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	4,6 %	
	2	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2	4890 (3667–6112)	
	2.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	95,4%	
	2.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	4,6 %	
	3	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3	18 058 (13 544–22 573)	
	3.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	95,4%	
	3.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	4,6 %	
	4	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4	2242 (1682–2803)	
	4.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	95,4%	
	4.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	4,6 %	
	5	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5	56 (42–70)	
	5.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	95,4%	
	5.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	4,6 %	
	6	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6	56 (42–70)	
	6.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	95,4%	
	6.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	4,6 %	
	7	DAA-erfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC	2893 (2170 bis 3617)	

a: Angaben des pU
 CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 43: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Fragestellung	Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
1	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1			Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind – abgesehen von den beschriebenen Mängeln beim Verbrauch und bei den Kosten von Ribavirin – nachvollziehbar und plausibel.
1.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL/VOX	41 982,12	
		LDV/SOF	35 328,92– 52 993,38	
		OBV/PTV/r + DSV ± RBV	32 967,02– 51 646,33	
1.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX	62 973,18	
		LDV/SOF	52 993,38– 105 986,76	
2	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2			
2.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL/VOX	41 982,12	
		SOF + RBV	49 746,16– 99 212,07	
		SOF/VEL	56 548,89	
2.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX	62 973,18	
		SOF + RBV	49 746,16– 99 212,07	
		SOF/VEL	56 548,89	
3	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3			
3.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL/VOX	41 982,12	
		SOF + RBV	99 212,07	
		SOF/VEL	56 548,89	
3.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX	41 982,12– 62 973,18	
		SOF + RBV	99 212,07	
		SOF/VEL	56 548,89	
4	DAA-naive Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4			
4.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL/VOX	41 982,12	
		LDV/SOF	52 993,38	
		OBV/PTV/r + DSV + RBV	47 245,96	
4.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX	62 973,18	
		LDV/SOF	52 993,38– 105 986,76	

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Fragestellung	Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
5	DAA-naïve Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5			
5.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL/VOX	41 982,12	
		LDV/SOF	52 993,38	
5.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX	62 973,18	
		LDV/SOF	52 993,38–105 986,76	
6	DAA-naïve Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6			
6.1	Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL/VOX	41 982,12	
		LDV/SOF	52 993,38	
6.2	Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX	62 973,18	
		LDV/SOF	52 993,38–105 986,76	
7	DAA-erfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC	SOF/VEL/VOX	62 973,18	
		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. ^b	47 245,96–117 209,13	
<p>a: Angaben des pU</p> <p>b: Es wird gemäß Festlegung des G-BA davon ausgegangen, dass interferonbasierte Schemata für die Patientinnen und Patienten nicht infrage kommen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDV: Ledipasvir; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; peg-IFN: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>				

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von SOF/VEL/VOX sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der CHC hat. Die empfohlene Dosis entspricht einer Tablette pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit (Behandlungsdauer siehe Tabelle 1-20).“

Tabelle 1-20: Empfohlene Behandlungsdauern für alle HCV-GT

Patientengruppe^a	Behandlungsdauer
<i>DAA-naive Patienten ohne Zirrhose</i>	<i>8 Wochen</i>
<i>DAA-naive Patienten mit komp. Zirrhose</i>	<i>12 Wochen</i> <i>8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</i>
<i>DAA-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>	<i>12 Wochen</i>
<i>a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: DCV, DSV, EBR, GZR, LDV, OBV, PTV, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet).</i>	
<i>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</i>	

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sowie bei Patienten mit Lebertransplantation untersucht. Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sowie für Patienten mit einer HCV/Hepatitis B-Virus (HBV)-Koinfektion vor. Patienten mit einer HBV-Koinfektion unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung nach DAA-Behandlung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von SOF/VEL/VOX wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung.

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von starken P-Glykoprotein (P-gp)- und/oder starken Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX mit Amiodaron als notwendig erachtet, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen; die gleichzeitige Anwendung mit ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, mittelstarken P-gp- und/oder CYP-Inhibitoren sowie starken Inhibitoren des Organo-Anion-Transporters (OATP1B) wird nicht empfohlen. HIV(humanes Immundefizienzvirus)-Koinfizierte Patienten, die neben SOF/VEL/VOX eine Fixkombination aus

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder eine Kombination aus Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV-Protease-Inhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. SOF/VEL/VOX sollte nicht von Patienten mit seltener hereditärer Lactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden. Bei Patienten, die zusätzlich mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, wird eine engmaschige Überwachung der INR (International Normalized Ratio)-Werte empfohlen.

Während der Schwangerschaft wird die Anwendung von SOF/VEL/VOX nicht empfohlen; während der Stillzeit sollte SOF/VEL/VOX nicht angewendet werden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gilead. Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 14.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017; 153(1): 113-122.
5. Gilead. Epclusa 400 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 14.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/306/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>].
9. ClinicalTrials.gov. NCT02639247: a phase 3, global, multicenter, randomized, open-label study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 12 weeks and sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in direct-acting antiviral-experienced subjects with chronic hcv infection who have not received an NS5A inhibitor. 2017.
10. Bristol-Myers Squibb Pharma. Daklinza Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 29.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Gilead. Sovaldi 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 15.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

12. Lawitz E, Poordad F, Wells J, Hyland RH, Yang Y, Dvory-Sobol H et al. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir with or without ribavirin in direct-acting antiviral-experienced patients with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatology* 2017; 65(6): 1803-1809.
13. ClinicalTrials.gov. NCT02607735: a phase 3, global, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir/GS-9857 fixed-dose combination for 12 weeks in direct-acting antiviral-experienced subjects with chronic hcv infection. 2016.
14. Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman CAM, Davis MN et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* 2017; 66(4): 1083-1089.
15. Gilead. Harvoni 90 mg/400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 14.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? *J Med Libr Assoc* 2014; 102(3): 177-183.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
18. Gilead Sciences. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 08.01.2015 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>.
19. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen, Inzidenz und Geschlechterverteilung (2015 und 2016) [online]. [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>.
20. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis: draft; EMEA/CPMP/EWP/30039/2008 Rev 1. 2016.
21. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: chronic hepatitis C virus infection; developing direct-acting antiviral drugs for treatment; draft guidance. 2016.
22. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Leberstiftung Gesellschaft für Virologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: Dezember 2016.

23. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; 45(2): 295-300.
24. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in clinical trials of patients with chronic hepatitis C. *Value Health* 2016; 19(5): 544-551.
25. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M. A disease-specific health-related quality of life instrument for chronic hepatitis C: CLDQ-HCV. *Hepatology* 2000; 32(4 Pt2): 369A.
26. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(11-12): 1328-1336.
27. Reilly Associates. Work productivity and activity impairment questionnaire: hepatitis C; V2.0 (WPAI:Hepatitis C) [online]. [Zugriff: 12.06.2017]. URL: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Hep_C_English_US_original.doc.
28. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(11): 923-930.
29. Singal AK, Anand BS. Tailoring treatment duration to 12 to 16 weeks in hepatitis C genotype 2 or 3 with rapid virologic response: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(8): 583-587.
30. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52(3): 833-844.
31. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 707-715.
32. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014; 21(Suppl 1): 5-33.
33. European Union H. C. V. Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(5): 325-336.
34. Zimmermann R, Kollan C, Ingiliz P, Mauss S, Schmidt D, Bremer V. Real-world treatment for chronic hepatitis C infection in Germany: analyses from drug prescription data, 2010-2015. *J Hepatol* 2017; 67(1): 15-22.

35. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF17 Bund [online]. 03.2017. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf.
36. Bundesamt S. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Altersaufbau 2016 [online]. [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2>.
37. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Z Gastroenterol 2008; 46(1): 34-44.
38. Hüppe D, Buggisch P, Christensen S, Heiken H, Mauss S, Naumann U et al. Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. Z Gastroenterol 2016; 54(8): 740-747.
39. Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, Kanwal F, Wang X, Roberts M et al. Poster number #FRI-233: projection of patients who fail treatment in the era of direct-acting antivirals; EASL Amsterdam. 2017.
40. Cornberg M, Petersen J, Schober A, Mauss S, Boker KH, Link R et al. Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45(5): 688-700.
41. Tacke F, Günther R, Buggisch P, Klinker H, Schober A, John C et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower sustained virological response rates in real life than expected from clinical trials. Liver Int 2017; 37(2): 205-211.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Boceprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-17 [online]. 29.11.2011 [Zugriff: 12.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 107). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Telaprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-25 [online]. 12.01.2012 [Zugriff: 12.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 115). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-25_Telaprevir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
44. AbbVie. Fachinformation Exviera 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir); Stand der Information: März. 2017.
45. AbbVie. Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2017 [Zugriff: 15.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
46. Gilead Sciences International. Anhang I; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Harvoni 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir) Stand der Information: Juli. 2017.

47. Roche Pharma. Fachinformation Copegus 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin); Stand der Information: Januar. 2015.

48. MSD. Rebetol 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 28.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**A.1 – DAA-naive Erwachsene mit CHC, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose**

Tabelle 44: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (8 W) N = 501	SOF/VEL (12 W) N = 440
SOC^a		
PT^a		
POLARIS-2^b		
Gesamtrate UE	361 (72,1)	304 (69,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	209 (41,7)	113 (25,7)
Diarrhoe	88 (17,6)	32 (7,3)
Uebelkeit	80 (16,0)	40 (9,1)
Abdominalschmerz	22 (4,4)	7 (1,6)
Schmerzen Oberbauch	18 (3,6)	9 (2,0)
Erbrechen	16 (3,2)	8 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	158 (31,5)	140 (31,8)
Ermuedung	106 (21,2)	91 (20,7)
Asthenie	32 (6,4)	27 (6,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	71 (14,2)	71 (16,1)
Nasopharyngitis	18 (3,6)	17 (3,9)
Infektion der oberen Atemwege	2 (0,4)	14 (3,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (4,2)	16 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	22 (4,4)	13 (3,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69 (13,8)	79 (18,0)
Arthralgie	19 (3,8)	24 (5,5)
Erkrankungen des Nervensystems	166 (33,1)	125 (28,4)
Kopfschmerz	134 (26,7)	99 (22,5)
Schwindelgefuehl	20 (4,0)	17 (3,9)
Psychiatrische Erkrankungen	51 (10,2)	62 (14,1)
Schlaflosigkeit	26 (5,2)	21 (4,8)
Angst	11 (2,2)	16 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	37 (7,4)	30 (6,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	33 (6,6)	35 (8,0)
Gefaesserkrankungen	20 (4,0)	15 (3,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fortsetzung)

a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

b: Ergebnisse der Gesamtpopulation

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen

A.2 – DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose

Tabelle 45: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (8 W) N = 110	SOF/VEL (12 W) N = 109
POLARIS-3		
Gesamtrate UE	83 (75,5)	81 (74,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (3,6)	3 (2,8)
Augenerkrankungen	2 (1,8)	5 (4,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (44,5)	31 (28,4)
Uebelkeit	23 (20,9)	10 (9,2)
Diarrhoe	17 (15,5)	5 (4,6)
Abdominalschmerz	9 (8,2)	5 (4,6)
Schmerzen Oberbauch	2 (1,8)	7 (6,4)
Flatulenz	3 (2,7)	5 (4,6)
Erbrechen	7 (6,4)	1 (0,9)
Obstipation	2 (1,8)	4 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (34,5)	39 (35,8)
Ermuedung	28 (25,5)	31 (28,4)
Asthenie	5 (4,5)	5 (4,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	11 (10,0)	18 (16,5)
Nasopharyngitis	1 (0,9)	5 (4,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,8)	8 (7,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	5 (4,5)	6 (5,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (14,5)	24 (22,0)
Muskelspasmen	7 (6,4)	2 (1,8)
Arthralgie	4 (3,6)	4 (3,7)
Rueckenschmerzen	1 (0,9)	6 (5,5)
Myalgie	1 (0,9)	6 (5,5)
Schmerz in einer Extremitaet	0 (0)	5 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (32,7)	36 (33,0)
Kopfschmerz	27 (24,5)	32 (29,4)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (11,8)	19 (17,4)
Schlaflosigkeit	6 (5,5)	5 (4,6)
Stimmungsschwankungen	0 (0)	4 (3,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fragestellung 3.2) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (8 W) N = 110	SOF/VEL (12 W) N = 109
POLARIS-3		
Gesamtrate UE	83 (75,5)	81 (74,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (6,4)	10 (9,2)
Husten	3 (2,7)	4 (3,7)
Schmerzen im Oropharynx	4 (3,6)	3 (2,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (11,8)	14 (12,8)
Pruritus	4 (3,6)	3 (2,8)
Ausschlag	2 (1,8)	4 (3,7)
Gefaesserkrankungen	3 (2,7)	6 (5,5)
Hypertonie	1 (0,9)	4 (3,7)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen		

Anhang B – Ergänzende Darstellung der vom pU für DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene eingeschlossenen Studie POLARIS-4

B.1 – Studiencharakteristika

Tabelle 46: Charakterisierung der Studie – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
POLARIS-4	RCT ^b , offen, parallel	Therapie-erfahrene ^c Erwachsene mit CHC, alle Genotypen, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^d	SOF/VEL/VOX (12 W) (N = 182) SOF/VEL (12 W) (N = 151) Davon Teilpopulationen: SOF/VEL/VOX (12 W) ▪ Genotyp 1: n = 78 ▪ Genotyp 2: n = 31 ▪ Genotyp 3: n = 54 SOF/VEL (12 W) ▪ Genotyp 1: n = 66 ▪ Genotyp 2: n = 33 ▪ Genotyp 3: n = 52	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^e (UE bis 30 Tage)	101 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Neuseeland, USA, Vereinigtes Königreich 12/2015–01/2017 Datenschnitt für finale Analyse: 18.01.2017 ^f	primär: SVR12, zum Therapieabbruch führende UE sekundär: Gesamt mortalität, SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten (verfügbaren) Endpunkten.</p> <p>b: Randomisiert wurden alle Patientinnen und Patienten mit den Genotypen 1, 2 oder 3 im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Genotyp und Zirrhosestatus (ohne Zirrhose / mit kompensierter Zirrhose). Patientinnen und Patienten mit Genotyp 4, 5 oder nicht bestimmtem Genotyp, inklusive Genotyp 6, wurden ausschließlich im SOF/VEL/VOX-Arm eingeschlossen.</p> <p>c: vorbehandelt mit DAA-haltigem (aber nicht NS5A-inhibitorhaltigem) Regime; Patientinnen und Patienten, die als einzige Therapie einen NS3/4A-Inhibitor erhalten hatten, waren ausgeschlossen; vorangegangene Therapie muss mindestens 8 Wochen vor Screening abgeschlossen worden sein und darf nicht aufgrund von UE oder virologischem Versagen mangels Adhärenz abgebrochen worden sein</p> <p>d: Von Patientinnen und Patienten mit den Genotypen 1, 2 oder 3 sollten mindestens 30 % mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden.</p> <p>e: Bei HCV-RNA \geq LLOQ 12 Wochen nach Therapieende sollte keine weitere Nachbeobachtung erfolgen.</p> <p>f: Abweichend von der Angabe im finalen Studienbericht (letzte Beobachtung des letzten Patienten am 18.01.2017) gibt der pU in Modul 4 A den 01.02.2017 als zugehörigen Datenschnitt an.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze; n: Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>						

Tabelle 47: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Intervention	Vergleich
POLARIS-4	SOF/VEL/VOX (400 mg/100 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral mit einer Mahlzeit für 12 Wochen	SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral unabhängig von den Mahlzeiten für 12 Wochen
Dosisreduktion nicht erlaubt		
<p>Notwendige Vor- und Begleitmedikation: Vorangegangene Therapie mit DAA-haltigem Regime über mindestens 4 Wochen, welche mindestens 8 Wochen vor dem Screening abgeschlossen wurde</p> <p>Verbotene Vor- und Begleitmedikation: Innerhalb des Screenings und mindestens 28 Tage vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) ▪ blutzellenstimulierende Wirkstoffe ▪ experimentelle Wirkstoffe oder Mittel für jegliche Indikation <p>Von 60 Tagen vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amiodaron <p>Von 21 Tagen vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antibiotika (Clarithromycin, Erythromycin), Antazida (Protonenpumpeninhibitoren), Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin), Antimykotika (Rifabutin, Rifapentin, Rifampin), Herzmedikamente (Bosentan, Digoxin, Diltiazem, Dronedaron, Olmesartan, Chinidin, Ranolazin, Telmisartan, Valsartan, Verapamil), pflanzliche oder natürliche Ergänzungsmittel (Johanniskraut, Sonnenhut, Mariendistel, Sho-saiko-to oder Xiao-Shai-Hu-Tang), Modafinil, Sulfasalazin, Methotrexat <p>Von 1 Tag vor der ersten Studienvisite bis Therapieende:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) 		
<p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Koenzym A; NS: Nichtstruktur-Protein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus</p>		

Tabelle 48: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	SOF/VEL/VOX (12 W)	SOF/VEL (12 W)
Charakteristika		
Kategorie		
POLARIS-4	N ^a = 78	N ^a = 66
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (9,9)	57 (7,0)
Geschlecht [w / m], %	26 / 74	35 / 65
Ethnie, n (%)		
schwarz oder afroamerikanisch	10 (12,8)	10 (15,2)
weiß	65 (83,3)	54 (81,8)
asiatisch	1 (1,3)	0 (0)
andere ^b	2 (2,6) ^c	2 (3,0) ^c
HCV-Subgenotyp, n (%)		
Genotyp 1a	54 (69,2)	44 (66,7)
Genotyp 1b	24 (30,8)	22 (33,3)
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	9 (11,5)	8 (12,1)
Non-CC	69 (88,5)	58 (87,9)
CT	48 (61,5)	43 (65,2)
TT	21 (26,9)	15 (22,7)
Zirrhosestatus, n (%)		
ohne Zirrhose	50 (64,1)	43 (65,2)
mit kompensierter Zirrhose	28 (35,9)	23 (34,8)
HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	15 (19,2)	13 (19,7)
≥ 800 000	63 (80,8)	53 (80,3)
Vorbehandlung mit DAA, n (%)		
ausschließlich NS5B	38 (48,7)	24 (36,4)
SOF	32 (41,0)	19 (28,8)
MRC	4 (5,1)	3 (4,5)
andere	2 (2,6) ^c	2 (3,0) ^c
NS5B + NS3	39 (50,0)	38 (57,6)
SOF + SMV	16 (20,5)	14 (21,2)
DLV + FLV	5 (6,4)	9 (13,6)
MRC + DNV	7 (9,0)	1 (1,5)
SOF + TPV	3 (3,8)	3 (4,5)
MRC + TPV	3 (3,8)	1 (1,5)
andere	3 (3,8) ^c	8 (12,1) ^c
Anzahl der Vortherapien, n (%)		
1	41 (52,6)	42 (63,6)
≥ 2	37 (47,4)	24 (36,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fortsetzung)

Studie	SOF/VEL/VOX (12 W)	SOF/VEL (12 W)
Charakteristika		
Kategorie		
POLARIS-4	N ^a = 78	N ^a = 66
Ansprechen auf Vortherapie, n (%)		
kein Ansprechen	3 (3,8)	10 (15,2)
Rückfall	71 (91,0)	51 (77,3)
andere	4 (5,1)	5 (7,6)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	1 (1,5)
Studienabbruch, n (%)	2 (2,6)	2 (3,0)
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: beinhaltet die Kategorien amerikanische Indianer oder Eingeborene Alaskas und Eingeborene Hawaiis oder pazifische Insulaner</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DLV: Deleobuvir; DNV: Danoprevir; FLV: Faldaprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL28B: Interleukin-28B; MRC: Mericitabin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SMV: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; TPV: Telaprevir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen</p>		

Tabelle 49: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	SOF/VEL/VOX (12 W)	SOF/VEL (12 W)
Charakteristika		
Kategorie		
POLARIS-4	N ^a = 31	N ^a = 33
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (9)	58 (10)
Geschlecht [w / m], %	23 / 77	21 / 79
Ethnie, n (%)		
schwarz oder afroamerikanisch	1 (3,2)	3 (9,1)
weiß	29 (93,5)	28 (84,8)
asiatisch	0 (0)	2 (6,1)
andere ^b	1 (3,2)	0 (0)
HCV-Subgenotyp, n (%)	k. A.	k. A.
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	9 (29,0)	8 (24,2)
Non-CC	22 (71,0)	25 (75,8)
CT	18 (58,1)	20 (60,6)
TT	4 (12,9)	5 (15,2)
Zirrhosestatus, n (%)		
ohne Zirrhose	18 (58,1)	17 (51,5)
mit kompensierter Zirrhose	13 (41,9)	16 (48,5)
HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	8 (25,8)	12 (36,4)
≥ 800 000	23 (74,2)	21 (63,6)
Vorbehandlung mit DAA, n (%)		
SOF	30 (96,8)	33 (100)
IXD08189 + SOF	1 (3,2)	0 (0)
Anzahl der Vortherapien, n (%)		
1	23 (74,2)	27 (81,8)
≥ 2	8 (25,8)	6 (18,2)
Ansprechen auf Vortherapie, n (%)		
kein Ansprechen	1 (3,2)	0 (0)
Rückfall	30 (96,8)	32 (97,0)
andere	0 (0)	1 (3,0)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	1 (3,0)
Studienabbruch, n (%)	1 (3,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 49: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naïve Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: beinhaltet die Kategorien amerikanische Indianer oder Eingeborene Alaskas und Eingeborene Hawaiis oder pazifische Insulaner

CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL28B: Interleukin-28B; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen

Tabelle 50: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	SOF/VEL/VOX (12 W)	SOF/VEL (12 W)
Charakteristika		
Kategorie		
POLARIS-4	N ^a = 54	N ^a = 52
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (7)	57 (6)
Geschlecht [w / m], %	17 / 83	13 / 87
Ethnie, n (%)		
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	0 (0)
weiß	53 (98,1)	49 (94,2)
asiatisch	0 (0)	2 (3,8)
andere ^b	1 (1,9)	1 (1,9)
HCV-Subgenotyp, n (%)	k. A.	k. A.
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	14 (25,9)	13 (25,0)
Non-CC	40 (74,1)	39 (75,0)
CT	29 (53,7)	32 (61,5)
TT	11 (20,4)	7 (13,5)
Zirrhosestatus, n (%)		
ohne Zirrhose	23 (42,6)	22 (42,3)
mit kompensierter Zirrhose	31 (57,4)	30 (57,7)
HCV-RNA-Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	15 (27,8)	13 (25,0)
≥ 800 000	39 (72,2)	39 (75,0)
Vorbehandlung mit DAA, n (%)		
SOF	53 (98,1)	52 (100)
SOF + SIM	1 (1,9)	0 (0)
Anzahl der Vortherapien, n (%)		
1	39 (72,2)	22 (42,3)
≥ 2	15 (27,8)	30 (57,7)
Ansprechen auf Vortherapie, n (%)		
kein Ansprechen	3 (5,6)	2 (3,8)
Rückfall	51 (94,4)	48 (92,3)
andere	0 (0)	2 (3,8)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	2 (3,7)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: beinhaltet die Kategorien amerikanische Indianer oder Eingeborene Alaskas und Eingeborene Hawaiis oder pazifische Insulaner
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL28B: Interleukin-28B; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen

Tabelle 51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
POLARIS-4 ^a	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: Das Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Genotypen als niedrig angesehen. CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; NS: Nichtstruktur-Protein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus							

B.2 – Ergebnisse

Tabelle 52: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Endpunkte					
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ^a	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE
POLARIS-4	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b
<p>a: Für die Teilpopulationen werden vom pU Auswertungen zu Woche 12 nach Therapieende vorgelegt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).</p> <p>b: Für die Teilpopulationen liefert der pU lediglich Auswertungen für eine Auswahl an PTs. Auswertungen für weitere PTs sowie nach SOCs liefert der pU nicht. Daher werden keine spezifischen UE ausgewählt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; NS: Nichtstruktur-Protein; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus</p>						

Tabelle 53: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE
POLARIS-4	N	N	N	H ^a	N	H ^b	– ^c
<p>a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung b: fehlende Verblindung bei subjektiv zu treffender Entscheidung c: Für die Teilpopulationen liefert der pU lediglich Auswertungen für eine Auswahl an PTs. Auswertungen für weitere PTs sowie nach SOCs liefert der pU nicht. Daher werden keine spezifischen UE ausgewählt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; H: hoch; N: niedrig; NS: Nichtstruktur-Protein; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus</p>							

B.2.1 – Genotyp 1

Tabelle 54: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL/VOX (12 W)		SOF/VEL (12 W)		SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
POLARIS-4					
Mortalität					
Gesamtmortalität	78	2 (2,6)	65	0 (0)	4,18 [0,20; 85,49]; 0,227
Morbidität					
SVR12 ^b	78	76 (97,4) ^c	66 ^d	60 (90,9)	1,07 [0,99; 1,17]; 0,098
SVR24 ^b	78	76 (97,4) ^e	66 ^d	60 (90,9) ^f	1,07 [0,99; 1,17]; 0,098
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	78	63 (80,8)	65	49 (75,4)	–
SUE	78	3 (3,8)	65	3 (4,6)	0,83 [0,17; 3,99]; 0,867
Abbruch wegen UE	78	0 (0)	65	1 (1,5)	0,28 [0,01; 6,72]; 0,355
spezifische UE	keine verwertbaren Daten ^g				
<p>a: eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6])</p> <p>b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom</p> <p>c: 1 fehlender Wert (1 %) wurde als Non-Response ersetzt (Todesfall).</p> <p>d: Es ging 1 (2 %) DAA-naive Patientin oder DAA-naiver Patient mit in die Auswertung ein.</p> <p>e: 3 fehlende Werte (4 %) wurden ersetzt, davon 1 als Response (basierend auf SVR12) und 2 als Non-Response (1 basierend auf Ersetzung bereits zu Woche 12 nach Therapieende [Todesfall]; 1 basierend auf Non-Response bereits zu Woche 12 nach Therapieende).</p> <p>f: 8 fehlende Werte (12 %) wurden ersetzt, davon 2 als Response (basierend auf SVR12) und 6 als Non-Response (basierend auf Non-Response bereits zu Woche 12 nach Therapieende).</p> <p>g: Für die Teilpopulation liegen lediglich Auswertungen für PTs vor, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in mindestens 1 Arm aufgetreten sind. Auf Basis dieser Selektion ist eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen</p>					

Tabelle 55: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 1, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	SOF/VEL/VOX (12 W)			SOF/VEL (12 W)			SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
POLARIS-4							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
12 Wochen nach Therapieende							
SF-36 PCS ^d	75	48,6 (9,15)	1,0 (5,98)	63	48,4 (9,46)	1,0 (5,89)	0,00 [-2,01; 2,01]; > 0,999
körperliche Funktions- fähigkeit						k. A. ^e	
körperliche Rollenfunktion						k. A. ^e	
körperliche Schmerzen						k. A. ^e	
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung						k. A. ^e	
SF-36 MCS ^d	75	48,3 (10,21)	1,8 (9,92)	64	48,9 (10,60)	0,7 (8,55)	1,10 [-2,03; 4,23]; 0,489
Vitalität						k. A. ^e	
soziale Funktions- fähigkeit						k. A. ^e	
emotionale Rollenfunktion						k. A. ^e	
psychisches Wohlbefinden						k. A. ^e	
24 Wochen nach Therapieende						k. A. ^e	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte							
c: eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)							
d: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.							
e: Auswertungen liegen für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die Teilpopulation vor.							
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; FU24: 24 Wochen nach Therapieende; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen							

Für Subgruppenanalysen wurden die in Abschnitt 2.10.2.4.3 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen.

Es wurde für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

B.2.2 – Genotyp 2

Tabelle 56: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL/VOX (12 W)		SOF/VEL (12 W)		SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
POLARIS-4					
Mortalität					
Gesamt mortalität	31	0 (0)	33	0 (0)	–
Morbidität					
SVR12 ^b	31	31 (100)	33	32 (97,0)	1,03 [0,95; 1,12]; 0,514
SVR24 ^b	31	31 (100) ^c	33	32 (97,0) ^d	1,03 [0,95; 1,12] ^e ; 0,514
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	31	21 (67,7)	33	20 (60,6)	–
SUE	31	0 (0)	33	1 (3,0)	0,35 [0,01; 8,38]; 0,514
Abbruch wegen UE spezifische UE	31	0 (0)	33	0 (0)	–
				keine verwertbaren Daten ^f	
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])					
b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom					
c: 1 fehlender Wert (3 %) wurde als Response ersetzt (basierend auf SVR12).					
d: 1 fehlender Wert (3 %) wurde als Non-Response ersetzt (basierend auf Non-Response bereits zu Woche 12 nach Therapieende).					
e: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)					
f: Für die Teilpopulation liegen lediglich Auswertungen für PTs vor, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in mindestens 1 Arm aufgetreten sind. Auf Basis dieser Selektion ist eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).					
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen					

Tabelle 57: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	SOF/VEL/VOX (12 W)			SOF/VEL (12 W)			SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
POLARIS-4							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
12 Wochen nach Therapieende							
SF-36 PCS ^c	29	46,8 (9,38)	1,7 (8,72)	30	48,0 (9,99)	1,9 (5,72)	-0,20 [-3,98; 3,58]; 0,917
körperliche Funktions- fähigkeit						k. A. ^d	
körperliche Rollenfunktion						k. A. ^d	
körperliche Schmerzen						k. A. ^d	
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung						k. A. ^d	
SF-36 MCS ^c	29	46,0 (13,77)	5,2 (10,63)	30	48,3 (9,87)	3,3 (11,64)	1,90 [-3,25; 7,58]; 0,512
Vitalität						k. A. ^d	
soziale Funktions- fähigkeit						k. A. ^d	
emotionale Rollenfunktion						k. A. ^d	
psychisches Wohlbefinden						k. A. ^d	
24 Wochen nach Therapieende						k. A. ^d	
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte							
c: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.							
d: Auswertungen liegen für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die Teilpopulation vor.							
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; FU24: 24 Wochen nach Therapieende; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen							

Für Subgruppenanalysen wurden die in Abschnitt 2.10.2.4.3 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Auf Basis dieser Methodik wurde für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 die in Tabelle 58 dargestellte relevante Effektmodifikation identifiziert.

Tabelle 58: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 2, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	SOF/VEL/VOX (12 W)			SOF/VEL (12 W)			SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 MW ^b (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
POLARIS-4							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS^c							
Zirrhosestatus							
kompensierte Zirrhose	11	49,0 (11,01)	-3,7 (6,77)	15	44,8 (10,64)	3,8 (6,70)	-7,50 [-12,74; -2,26]; 0,005 Hedges' g: -1,08 [-1,92; -0,24]
ohne Zirrhose	18	45,3 (8,14)	5,0 (8,23)	15	51,0 (8,61)	0,1 (3,97)	4,90 [0,60; 9,20]; 0,026 Hedges' g: 0,72 [0,01; 1,43]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert < 0,001
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte							
c: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.							
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen							

B.2.3 – Genotyp 3

Tabelle 59: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	SOF/VEL/VOX (12 W)		SOF/VEL (12 W)		SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
POLARIS-4					
Mortalität					
Gesamt mortalität	54	0 (0)	52	0 (0)	–
Morbidität					
SVR12 ^b	54	52 (96,3) ^c	52	44 (84,6)	1,14 [1,00; 1,29]; 0,041
SVR24 ^b	54	52 (96,3) ^d	52	44 (84,6) ^e	1,14 [1,00; 1,29] ^f ; 0,041
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	54	41 (75,9)	52	41 (78,8)	–
SUE	54	1 (1,9)	52	0 (0)	2,89 [0,12; 69,40]; 0,514
Abbruch wegen UE spezifische UE	54	0 (0)	52	0 (0)	–
keine verwertbaren Daten ^g					
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])					
b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom					
c: 3 fehlende Werte (6 %) wurden ersetzt, davon 1 als Response (basierend auf SVR4 und SVR24) und 2 als Non-Response (Lost to Follow-up).					
d: 2 fehlende Werte (4 %) wurden als Non-Response ersetzt (Lost to Follow-up bereits zu Woche 12 nach Therapieende).					
e: 9 fehlende Werte (17 %) wurden ersetzt, davon 1 als Response (basierend auf SVR12 und dauerhaftem virologischen Ansprechen nach Woche 24 nach Therapieende) und 8 als Non-Response (basierend auf Non-Response bereits zu Woche 12 nach Therapieende).					
f: eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)					
g: Für die Teilpopulation liegen lediglich Auswertungen für PTs vor, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation in mindestens 1 Arm aufgetreten sind. Auf Basis dieser Selektion ist eine umfassende Identifikation spezifischer UE nicht sichergestellt (siehe Abschnitt 2.10.2.4.3).					
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR4: dauerhaftes virologisches Ansprechen 4 Wochen nach Therapieende; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen					

Tabelle 60: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie Endpunktkategorie Zeitpunkt Endpunkt	SOF/VEL/VOX (12 W)			SOF/VEL (12 W)			SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU12 ^b bzw. FU24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
POLARIS-4							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
12 Wochen nach Therapieende							
SF-36 PCS ^c	51	49,1 (8,99)	1,3 (7,14)	51	48,9 (8,48)	2,0 (6,25)	-0,70 [-3,30; 1,90]; 0,598
körperliche Funktions- fähigkeit						k. A. ^d	
körperliche Rollenfunktion						k. A. ^d	
körperliche Schmerzen						k. A. ^d	
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung						k. A. ^d	
SF-36 MCS ^c	51	48,0 (11,30)	2,7 (6,63)	51	47,3 (10,14)	2,9 (9,39)	-0,20 [-3,35; 2,95]; 0,901
Vitalität						k. A. ^d	
soziale Funktions- fähigkeit						k. A. ^d	
emotionale Rollenfunktion						k. A. ^d	
psychisches Wohlbefinden						k. A. ^d	
24 Wochen nach Therapieende							
k. A. ^d							
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte							
c: Eine positive Veränderung bedeutet eine Verbesserung.							
d: Auswertungen liegen für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die Teilpopulation vor.							
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FU12: 12 Wochen nach Therapieende; FU24: 24 Wochen nach Therapieende; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen							

Für Subgruppenanalysen wurden die in Abschnitt 2.10.2.4.3 aufgeführten Effektmodifikatoren herangezogen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Auf Basis dieser Methodik wurde für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 die in Tabelle 61 dargestellte relevante Effektmodifikation identifiziert.

Tabelle 61: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC-Genotyp 3, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	SOF/VEL/VOX (12 W)		SOF/VEL (12 W)		SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
POLARIS-4						
Morbidität						
SVR12						
Zirrhosestatus						
mit kompensierter Zirrhose	31 ^a	30 (96,8)	30	23 (76,7)	1,26 [1,03; 1,55]	0,021 ^b
ohne Zirrhose	23 ^a	22 (95,7)	22	21 (95,5)	1,00 [0,88; 1,14]	> 0,999 ^b
Gesamt					Interaktion:	0,028
a: In der Auswertung für die Teilpopulation wurden 3 fehlende Werte ersetzt; ihre Verteilung auf beide Subgruppen ist unbekannt.						
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])						
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;						
NS: Nichtstruktur-Protein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir;						
SVR12: dauerhaftes virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; VEL: Velpatasvir;						
VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen						

B.2.4 – Gesamtpopulation: Häufige UE

Tabelle 62: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 182	SOF/VEL (12 W) N = 151
SOC^a		
PT^a		
POLARIS-4^b		
Gesamtrate UE	140 (76,9)	111 (73,5)
Augenerkrankungen	6 (3,3)	5 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75 (41,2)	44 (29,1)
Diarrhoe	36 (19,8)	7 (4,6)
Uebelkeit	22 (12,1)	12 (7,9)
Schmerzen Oberbauch	9 (4,9)	6 (4,0)
Obstipation	8 (4,4)	5 (3,3)
Mundtrockenheit	6 (3,3)	3 (2,0)
Abdominalschmerz	3 (1,6)	9 (6,0)
Erbrechen	4 (2,2)	5 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58 (31,9)	62 (41,1)
Ermuedung	43 (23,6)	43 (28,5)
Asthenie	10 (5,5)	9 (6,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	36 (19,8)	22 (14,6)
Infektion der oberen Atemwege	9 (4,9)	4 (2,6)
Nasopharyngitis	4 (2,2)	5 (3,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (4,4)	10 (6,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	8 (4,4)	7 (4,6)
Appetit vermindert	6 (3,3)	5 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35 (19,2)	30 (19,9)
Rueckenschmerzen	12 (6,6)	8 (5,3)
Arthralgie	12 (6,6)	8 (5,3)
Myalgie	6 (3,3)	3 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	68 (37,4)	50 (33,1)
Kopfschmerz	50 (27,5)	43 (28,5)
Schwindelgefuehl	9 (4,9)	2 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (13,7)	19 (12,6)
Schlaflosigkeit	12 (6,6)	3 (2,0)
Reizbarkeit	4 (2,2)	8 (5,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 62: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: DAA-erfahrene, NS5A-naive Erwachsene mit CHC, SOF/VEL/VOX vs. SOF/VEL (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL/VOX (12 W) N = 182	SOF/VEL (12 W) N = 151
SOC^a		
PT^a		
POLARIS-4^b		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (11,0)	17 (11,3)
Husten	6 (3,3)	6 (4,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (8,8)	17 (11,3)
Ausschlag	6 (3,3)	3 (2,0)
Pruritus	0 (0)	6 (4,0)
Gefaesserkrankungen	7 (3,8)	3 (2,0)
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Ergebnisse der Gesamtpopulation		
CHC: chronische Hepatitis C; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NS: Nichtstruktur-Protein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; vs.: versus; W: Wochen		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?