

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.11.2014 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich unterschiedliche Fragestellungen, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir mit zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA

Fragestellung	Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) <sup>a</sup>
1b	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <sup>b</sup>
1c	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) <sup>a</sup>
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <sup>c</sup>
2	Genotyp 1/4	
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt; Wahl des pU: keine antivirale Therapie
3	Genotyp 3	
3a	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
3b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
4	Genotyp 4	
4a	Therapienaive Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
4b	Therapieerfahrene Patienten	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
<p>a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.</p> <p>b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.</p> <p>c: Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Der pU legt nur zu einem Teil der Fragestellungen Daten vor. Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation CHC	Vorgelegte Daten des pU
1	Genotyp 1	
1a	Therapienaive Patienten ohne Zirrhose	Historischer Vergleich
1b	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Historischer Vergleich
1c	Therapieerfahrene Patienten	Historischer Vergleich
1d	Patienten mit HIV-Koinfektion therapienaiv  therapieerfahren	Historischer Vergleich mit exemplarischer Darstellung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie  Keine Daten
2	Genotyp 1/4	
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Studie zu LDV/SOF ohne Vergleich mit der vom pU gewählten Vergleichstherapie
3	Genotyp 3	
3a	Therapienaive Patienten mit Zirrhose	Studie zu nicht zulassungskonformer Anwendung von LDV/SOF ohne Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
3b	Therapieerfahrene Patienten	Keine Daten
4	Genotyp 4	Keine Daten
CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

In der vorliegenden Nutzenbewertung liegen historische Vergleiche (nicht adjustierte indirekte Vergleiche) von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs ist in der Regel als nicht ausreichend einzuschätzen und lässt damit keine Ableitung eines Zusatznutzens zu. Eine Ausnahme stellen dramatische Effekte dar.

Zur Einordnung eines dramatischen Effekts dient folgende Operationalisierung als Orientierung: Ein beobachteter Effekt kann als dramatisch angesehen werden, wenn er nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar ist, d. h. wenn er auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant ist und als geschätztes relatives Risiko ausgedrückt der Wert im Bereich von 10 oder höher (bzw. im Bereich von 1/10 oder niedriger) liegt. Eine Erhöhung bzw. Senkung des Risikos um das Zehnfache spiegelt in der Regel einen (quasi-)deterministischen Verlauf wider. Darüber hinaus soll das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Vergleiche wurden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir abgeleitet, sofern dramatische Effekte vorlagen.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung 1a: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose***

Für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit Proteaseinhibitor (Telaprevir [TVR] bzw. Boceprevir [BOC]) + Peginterferon (PEG) + Ribavirin (RBV) vor.

#### *Studienpool*

Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir werden die Studien ION-1 (Studienarm LDV/SOF 12 Wochen), ION-3 (Studienarme LDV/SOF 8 Wochen und LDV/SOF 12 Wochen) und LONESTAR (Gruppe 1 LDV/SOF 8 Wochen und Gruppe 2 LDV/SOF 12 Wochen der Kohorte 1) eingeschlossen. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie gehen die Studien ADVANCE (Studienarm T12PR), ILLUMINATE (Studienarme T12PR24 [randomly assigned] und T12PR48 [non-randomly assigned]), Marcellin 2011 (alle 4 Studienarme), OPTIMIZE (Studienarme TVR twice daily und TVR every 8 hours), Manns 2014 (Studienarm BOC + PR) und SPRINT-2 (Gruppe 2 BOC + PEG + RBV RGT [response-gesteuerte Therapie]) in den Vergleich ein.

#### *Ergebnisse*

##### *Morbidität – Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom*

Der Anteil der Patienten, die nach einer 12-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 24 bis 48-wöchigen Behandlung (RGT-Schema) mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden und ist gleichermaßen gegenüber beiden Therapieregimen (Triple-Therapie mit TVR oder BOC) zu sehen. Die Tendenz zu einem dramatischen Effekt zeigt sich bereits bei einer Behandlungsdauer von 8 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, ist aber bei diesem Vergleich nicht so deutlich ausgeprägt wie beim Vergleich von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

### *Mortalität und Nebenwirkungen*

Die Daten zur Mortalität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Die Daten geben aber kein Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

### ***Fragestellung 1b: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose***

Für therapienaive Patienten mit Genotyp 1 mit Zirrhose liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der dualen Therapie mit PEG + RBV vor.

### *Studienpool*

Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir wird die Studie ION-1 (Studienarme LDV/SOF 12 Wochen und LDV/SOF 24 Wochen) eingeschlossen. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien ADVANCE (Studienarm PR), Bronowicki 2014 (Studienarm PBO + pegINF $\alpha$ /RBV), COMMAND-1 (Studienarm Placebo + P/R), JUMP-C (Studienarm Placebo + Peg-INF $\alpha$ -2a/RBV), PROPEL (Studienarm Placebo + Peg-INF $\alpha$ -2a/RBV), QUEST-1 (Studienarm Placebo group), QUEST-2 (Studienarm Placebo group), SPRINT-1 (Part 1, Studienarm PR48) und SPRINT-2 (Studienarm Group 1) eingeschlossen.

### *Ergebnisse*

#### *Morbidität - Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom*

Der Anteil der Patienten, die nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 48-wöchigen Behandlung mit der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden. Auch bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt sich bereits ein dramatischer Effekt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anteil der Patienten mit einem SVR ist aber bei dieser Behandlungsdauer mit 94,1 % nicht so hoch wie bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin.

### *Mortalität und Nebenwirkungen*

Die Daten zur Mortalität und zu Nebenwirkungen sind für Fragestellung 1b nicht abschließend interpretierbar. Es liegen lediglich Daten der Gesamtpopulation der Studienarme vor, die aber nicht zur Bewertung der Mortalität und der Nebenwirkungen herangezogen werden kann. Der Anteil der relevanten Teilpopulation (Patienten mit Zirrhose) liegt insgesamt unter 30 %. Darüber hinaus ist die Beobachtungsdauer mit 12 bis 24 Wochen gegenüber 48 Wochen bei der Vergleichstherapie sehr unterschiedlich. Abbrüche wegen UE treten in der Gesamtpopulation unter Ledipasvir/Sofosbuvir seltener auf als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei SUE ist der Ereignisanteil bei Ledipasvir/Sofosbuvir jedoch höher als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie, obwohl durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern eine Verzerrung zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir (die Beobachtungsdauer der Vergleichstherapie war wesentlich länger) vorliegt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist ein höherer Schaden von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht auszuschließen.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

### ***Fragestellung 1c: CHC Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten***

Für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 liegt ein historischer Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der Triple-Therapie mit Proteaseinhibitor (Telaprevir bzw. Boceprevir) + PEG + RBV vor.

### *Studienpool*

Auf der Seite von Ledipasvir/Sofosbuvir gehen die Studien ELECTRON (Part 6, Gruppe 16), LONESTAR (Gruppe 4 LDV/SOF 12 Wochen der Kohorte 2), ION-2 (Studienarme LDV/SOF 12W und LDV/SOF 24W) und GS-US-337-0113 (Studienarm LDV/SOF 12 Wochen) in die Nutzenbewertung ein. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien ATTAIN (Studienarm TVR/PR), REALIZE (Studienarm T12PR48), RESPOND-2 (Gruppen 2 und 3) und Flamm 2013 (Studienarm BOC/PEG2a/R) eingeschlossen.

### *Ergebnisse*

#### *Morbidität - Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom*

Der Anteil der Patienten, die nach einer 24-wöchigen Behandlung mit LDV/SOF ein SVR zeigten, ist deutlich höher als nach einer 24 bis 48-wöchigen Behandlung (RGT-Schema) mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin. Der Anteil der Patienten mit einem SVR ist dabei unter einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir bei nahezu 100 %. Der Effekt kann insgesamt als dramatisch angesehen werden und ist gleichermaßen gegenüber beiden Therapieregimen (Triple-Therapie mit

TVR oder BOC) zu sehen. Auch bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir zeigt sich bereits ein dramatischer Effekt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Anteil der Patienten mit einem SVR ist aber bei dieser Behandlungsdauer mit 95,1 % nicht so hoch wie bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen mit Ledipasvir/Sofosbuvir.

Ein ähnlicher Effekt beim SVR ist auch bei den Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne Zirrhose nach 24 Wochen Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir zu sehen. Nach 12 Wochen Behandlung ist wie in der Gesamtpopulation bei Patienten ohne Zirrhose ebenfalls ein dramatischer Effekt sichtbar, wobei der Anteil der Patienten mit einem SVR nicht so hoch ist. In der Subgruppe der Patienten mit Zirrhose hingegen zeigt sich nach 12 Wochen Behandlung kein dramatischer Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

#### *Mortalität und Nebenwirkungen*

Die Ergebnissicherheit der Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ist gering. Unsicherheiten ergeben sich insgesamt durch die unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten. Dabei steigt die Anzahl der SUE unter Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir mit der Behandlungsdauer. Bei einer Behandlungsdauer mit Ledipasvir/Sofosbuvir von 24 Wochen ist bei den SUE der Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Ledipasvir/Sofosbuvir zu einem Niveau von 5 % zwar statistisch signifikant, allerdings kann er nicht als dramatischer Effekt eingeordnet werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE kommt als weitere Unsicherheit hinzu, dass bei den Studien zur Vergleichstherapie zum Teil die Operationalisierung des Endpunkts unklar ist (Abbruch eines, zweier oder aller Wirkstoffe). In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen ergibt sich allerdings kein Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verfügbar.

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

Der vom pU für Fragestellung 1d (CHC Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion) vorgelegte historische Vergleich von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist inhaltlich unvollständig und daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Der pU selbst stellt die Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie exemplarisch dar.

***Fragestellung 2: CHC Genotyp 1/4, Patienten mit dekompenzierter Zirrhose***

Es liegen keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompenzierter Zirrhose vor. Der pU legt für Fragestellung 2 lediglich nicht vergleichende Daten aus der Studie SOLAR-1 vor. Diese vom pU vorgelegten Informationen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Fragestellung 2 nicht geeignet.

***Fragestellung 3: CHC Genotyp 3***

Es liegen keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit CHC Genotyp 3 vor. Der pU legt für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 3 mit Zirrhose lediglich nicht vergleichende Daten aus der Studie ELECTRON-2 vor. Ein Vergleich mit der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt, zudem war die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir in der Studie ELECTRON-2 nicht zulassungskonform.

***Fragestellung 4: CHC Genotyp 4***

Der pU bearbeitet Fragestellung 4 in seinem Dossier nicht. Es liegen daher keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit CHC Genotyp 4 vor.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Fragestellung 1a: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose***

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Aus den beobachteten Ereignissen zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ist aber kein Anzeichen dafür ersichtlich, dass durch eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein größerer Schaden entsteht als durch die Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

***Fragestellung 1b: CHC Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose***

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund des geringen Anteils der relevanten Teilpopulation an der Gesamtpopulation der Studienarme (3,6 % bis 27,1 %) und der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Ein höherer Schaden durch Ledipasvir/Sofosbuvir kann nicht ausgeschlossen werden. Dies stellt den positiven Effekt von Ledipasvir/Sofosbuvir im SVR potenziell in Frage.

Zusammenfassend gibt es für therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1 mit Zirrhose keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin.

***Fragestellung 1c: CHC Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten***

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende Folgekomplikationen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar vor. Die Endpunkte zu Mortalität und Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten sowie wegen teilweise unklarer Operationalisierung des Endpunkts Abbrüche wegen UE insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Aus den beobachteten Ereignissen zur Mortalität und zu Nebenwirkungen ist aber kein Anzeichen dafür ersichtlich, dass durch eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ein größerer Schaden entsteht als durch die Vergleichstherapie.

Zusammenfassend gibt es für therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.

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

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1 und HIV-Koinfektion kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

***Fragestellung 2: CHC Genotyp 1/4, Patienten mit dekompensierter Zirrhose***

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom pU gewählten Vergleichstherapie.

***Fragestellung 3: CHC Genotyp 3***

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 3 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

**Fragestellung 4: CHC Genotyp 4**

Da keine Daten vorliegen, ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 4 kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Ledipasvir/Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1a	Genotyp 1, therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	PEG + RBV oder <sup>b</sup> <b>BOC + PEG + RBV</b> bzw. <b>TVR + PEG + RBV</b>	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1b	Genotyp 1, therapie-naive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1c	Genotyp 1, therapie-erfahrene Patienten	PEG + RBV oder <sup>b</sup> <b>BOC + PEG + RBV</b> bzw. <b>TVR + PEG + RBV</b>	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
1d	Genotyp 1, Patienten mit HIV-Koinfektion	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 1/4, Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Keine separate zVT festgelegt; Wahl des pU: keine antivirale Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt

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: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

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