

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.07.2016 übermittelt.

#### **Fragestellung**

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für verschiedene Patientengruppen ergeben sich zunächst 8 Fragestellungen. Der pU unterteilt die Fragestellungen 1 und 4 zusätzlich in Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1 beziehungsweise 4.1) und Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2 beziehungsweise 4.2).

Die Fragestellungen und die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	CHC Genotyp 1	
1.1	Patienten ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)
1.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir
2	CHC Genotyp 2	
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin
3	CHC Genotyp 3	
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin
4	CHC Genotyp 4	
4.1	Patienten ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin
4.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir
5	CHC Genotyp 5	
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin
6	CHC Genotyp 6	
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin
7	CHC Genotyp 1	
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin
8	CHC Genotyp 2–6	
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Best supportive Care
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU schließt sich für alle Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

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
1	CHC Genotyp 1			
1.1	Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	LDV/SOF für 12 Wochen <sup>a</sup>	Weitere Untersuchungen: nicht adjustierter historischer Vergleich
1.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	LDV/SOF für 24 Wochen <sup>b</sup>	Weitere Untersuchungen: nicht adjustierter historischer Vergleich
2	CHC Genotyp 2			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	SOF + RBV für 12 Wochen <sup>c</sup>	RCT (ASTRAL-2)
3	CHC Genotyp 3			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen <sup>d</sup>	SOF + RBV für 24 Wochen	RCT (ASTRAL-3)
4	CHC Genotyp 4			
4.1	Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	OBV/PTV/R + RBV für 12 Wochen	Weitere Untersuchungen: nicht adjustierter historischer Vergleich
4.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	LDV/SOF für 24 Wochen <sup>b</sup>	Weitere Untersuchungen: Betrachtung einzelner Behandlungsarme der Studien zu SOF/VEL ohne Darstellung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
5	CHC Genotyp 5			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	PEG + RBV für 48 Wochen	Weitere Untersuchungen: Betrachtung einzelner Behandlungsarme der Studien zu SOF/VEL ohne systematische Darstellung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nur exemplarisch)
6	CHC Genotyp 6			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	PEG + RBV für 48 Wochen	Weitere Untersuchungen: Betrachtung einzelner Behandlungsarme der Studien zu SOF/VEL ohne systematische Darstellung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nur exemplarisch)

(Fortsetzung)

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

Fragestellung	Indikation	Intervention	Vergleichstherapie des pU	Vorgelegte Daten des pU
7	CHC Genotyp 1			
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	SOF/VEL + RBV für 12 Wochen	LDV/SOF + RBV für 12 Wochen	Weitere Untersuchungen: nicht adjustierter historischer Vergleich
8	CHC Genotyp 2–6			
	Patienten mit dekompensierter Zirrhose	SOF/VEL + RBV für 12 Wochen	BSC	Weitere Untersuchungen: Betrachtung einzelner Behandlungsarme der Studien zu SOF/VEL ohne Darstellung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Der pU legt für alle Fragestellungen keine relevanten Daten zu HIV-koinfizierten Patienten vor.				
<p>a: Gemäß Zulassung von LDV/SOF können die Behandlung für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten und die Behandlung für 24 Wochen bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht gezogen werden [3]. Diese Optionen werden vom pU im Dossier nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Gemäß Zulassung von LDV/SOF kann die Behandlung für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [3]. Diese Option wird vom pU im Dossier nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Gemäß Zulassung von SOF ist es zu erwägen, die Dauer der Therapie mit SOF + RBV für bestimmte Patientengruppen möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern [4]. Diese Option wird vom pU im Dossier nicht berücksichtigt.</p> <p>d: Gemäß Zulassung von SOF/VEL kann die zusätzliche Gabe von RBV bei Patienten mit kompensierter Zirrhose erwogen werden [5]. Diese Option wird vom pU im Dossier nicht berücksichtigt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienzvirus;  LDV: Ledipasvir; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; PEG: Peginterferon alfa;  pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>				

Die Bewertung wurde 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.

### ***Fragestellung 2 (Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose): direkt vergleichende Studie***

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für Fragestellung 2 wurde die Studie ASTRAL-2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Es sollten jeweils etwa 20 %

therapieerfahrene Patienten und Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Patienten mit einer Humanes-Immundefizienzvirus(HIV)- oder Hepatitis-B-Virus(HBV)-Koinfektion wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Patienten wurden stratifiziert nach Vorbehandlung und Zirrhosestatus auf die Behandlungsarme randomisiert zugeteilt, davon 135 Patienten in den Interventions- und 134 Patienten in den Vergleichsarm.

Im Interventionsarm erhielten die Patienten SOF/VEL über einen Zeitraum von 12 Wochen. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten SOF in Kombination mit Ribavirin (RBV) ebenfalls für 12 Wochen.

Bei Patienten mit CHC Genotyp 2 kann die Behandlung mit SOF + RBV gemäß Zulassung von SOF für bestimmte Patienten auch auf 24 Wochen verlängert werden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf interferonhaltige Therapien assoziiert waren. Der weitaus überwiegende Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfüllte dabei eines oder mehrere dieser Kriterien. In der Studie ASTRAL-2 stand die Option einer 24-Wochen-Behandlung jedoch nicht zur Verfügung. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft der Ergebnisse, insbesondere für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach dem Therapieende (SVR12), reduziert.

Die geplante maximale Nachbeobachtungsdauer für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) betrug 24 Wochen nach Behandlungsende. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ebenfalls maximal 24 Wochen nach Behandlungsende erhoben. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der Studie für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. In die vorliegende Nutzenbewertung sind jedoch Ergebnisse des vom pU vorgelegten Interimsstudienberichts vom 11.08.2015 eingegangen, in den ausschließlich Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt 12 Wochen nach dem Therapieende eingegangen sind. Die Ergebnisse zum dauerhaften virologischen Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) wurden vom pU nicht vorgelegt, obwohl hierfür ein Datenschnitt 10/2015 ausreichend gewesen wäre und der pU zudem Konkordanzanalysen unter Verwendung von Daten zum SVR24 vorgelegt hat. Es bleibt unklar, warum er die SVR24-Ergebnisse selbst nicht berichtet.

#### *Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Aussagekraft der Ergebnisse aus der Studie ASTRAL-2 ist reduziert. Dies ergibt sich daraus, dass in die Studie überwiegend Patienten eingeschlossen wurden, die eines oder mehrere Kriterien erfüllten, bei denen laut Fachinformation von SOF eine verlängerte Behandlung mit SOF + RBV über 24 Wochen erwogen werden kann. Da diese Behandlungsoption in der Studie ASTRAL-2 nicht zur Verfügung stand, können Effekte der

Vergleichstherapie potenziell falsch geschätzt werden. Dies ist in erster Linie für das SVR12 relevant, zumal der absolute Unterschied zwischen SOF/VEL und SOF + RBV für den Endpunkt SVR12 klein ist. Insgesamt können daher maximal Anhaltspunkte aus der Studie ASTRAL-2 abgeleitet werden können.

### *Ergebnisse*

#### 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 im Vergleich zu SOF + RBV, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

#### Morbidität

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

Für den Endpunkt SVR12 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Für den Endpunkt SVR24 legt der pU keine Daten vor.

Für den Endpunkt SVR12 liegt zudem ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen für den Endpunkt SVR12 nicht belegt. Für Männer zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV für den Endpunkt SVR12.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über SF-36

Für den Short Form-36 Health Survey (SF-36) wurde jeweils der körperliche und der psychische Summenscore einzeln betrachtet. Berücksichtigt wurde jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Behandlungsende.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen der Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Behandlungsende zeigt sich weder für den körperlichen noch für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt SF-36 nicht belegt.

#### Nebenwirkungen

##### *SUE, Abbruch wegen UE*

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein höherer oder geringerer Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV ist für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE damit nicht belegt.

### *Ermüdung*

Für den Endpunkt Ermüdung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV für den Endpunkt Ermüdung.

### *Psychiatrische Erkrankungen*

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen.

### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch für diesen Endpunkt aus der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung nicht mehr als geringfügig. Ein höherer oder geringerer Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV ist für den Endpunkt damit nicht belegt.

### ***Fragestellung 3 (Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose): direkt vergleichende Studie***

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für Fragestellung 3 wurde die Studie ASTRAL-3 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine abgeschlossene, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Es sollten jeweils etwa 20 % therapieerfahrene Patienten und Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Patienten mit einer HIV- oder HBV-Koinfektion wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Patienten wurden stratifiziert nach Vorbehandlung und Zirrhosestatus auf die Behandlungsarme randomisiert zugeteilt, davon 278 Patienten in den Interventions- und 280 Patienten in den Vergleichsarm.

Im Interventionsarm erhielten die Patienten SOF/VEL über einen Zeitraum von 12 Wochen. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten SOF in Kombination mit RBV für 24 Wochen.

Bei Patienten mit CHC Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose kann gemäß Zulassung von SOF/VEL die zusätzliche Gabe von RBV erwogen werden. Dieses Therapieregime wurde in der Studie ASTRAL-3 für die Teilpopulation von Patienten mit kompensierter Zirrhose allerdings nicht untersucht. Für den Vergleich von SOF/VEL mit Zugabe von RBV mit SOF + RBV stehen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zur Verfügung.

In die vorliegende Nutzenbewertung sind Ergebnisse des vom pU vorgelegten Interimsstudienberichts vom 08.10.2015 eingegangen, in den ausschließlich Ergebnisse zum

Nachbeobachtungszeitpunkt 12 Wochen nach dem Therapieende eingegangen sind. Die Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt 24 Wochen nach dem Therapieende wurden vom pU nicht vorgelegt, obwohl hierfür ein Datenschnitt 12/2015 ausreichend gewesen wäre.

#### *Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, der über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12) eingeschlossen wird, wurde als potenziell hoch verzerrt angesehen, da weder Daten zum SVR24 noch Konkordanzanalysen zwischen SVR12 und SVR24 vorliegen.

Wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm der Studie ASTRAL-3 sind die Daten zu UE (inklusive über UE erhobene Mortalität) und gesundheitsbezogener Lebensqualität in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar. Eine umfassende Auswahl von weiteren spezifischen UE ist aus diesem Grund ebenfalls nicht möglich. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU keine verwertbaren Daten zu einem vergleichbaren Zeitraum vor.

Der Endpunkt Abbruch wegen UE ist aufgrund des offenen Studiendesigns ebenfalls potenziell hoch verzerrt.

Aus der Studie ASTRAL-3 können zusammenfassend für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte zum Beispiel auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### *Ergebnisse*

##### *Gesamtmortalität*

In der Studie verstarben wenige Patienten, 3 Patienten im Vergleichsarm und kein Patient im Interventionsarm. Insgesamt gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

##### *Morbidität*

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

Für den Endpunkt SVR12 zeigt sich in der Analyse des pU ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. In dieser Analyse wurden jedoch Patienten, die ihre Therapie aus anderen Gründen als virologischem Versagen frühzeitig abgebrochen haben, als Non-Responder gewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Analyse des pU wurde daher eine eigene Sensitivitätsanalyse (Worst-Case-Analyse) durchgeführt. Dazu wurden alle Patienten des Vergleichsarms, die ihre Therapie aus anderen Gründen als virologischem Versagen abgebrochen haben, als Responder gewertet. Das Ergebnis dieser Analyse zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten



Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV und stützt das Ergebnis der primären Analyse.

Für den Endpunkt SVR24 legt der pU keine Daten vor.

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV für den Endpunkt SVR12.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über SF-36

Für den SF-36 legt der pU keine verwertbare Auswertung mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Zeiträumen vor.

#### Nebenwirkungen

##### *SUE*

Im Interventionsarm wurde bei 2,2 % der Patienten mindestens ein SUE beobachtet, während im Vergleichsarm bei 5,5 % der Patienten mindestens ein SUE beobachtet wurde. Die verfügbaren Daten erlauben keine quantitative Aussage für diesen Endpunkt.

##### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV.

##### *Spezifische UE*

Aufgrund der Datenlage war eine umfassende Auswahl von spezifischen UE nicht möglich.

#### ***Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7: nicht adjustierte historische Vergleiche***

Für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7 stellt der pU den Daten aus einzelnen Armen von RCT zu SOF/VEL Daten aus einzelnen Armen von RCT zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüber, um nicht adjustierte historische Vergleiche durchzuführen. Auf Basis der vorgelegten Vergleiche lässt sich für alle 4 Fragestellungen kein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis nicht adjustierter historischer Vergleiche sind allenfalls möglich, wenn der beobachtete Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht (sogenannter dramatischer Effekt).

Für die Fragestellungen 1.1 (Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose), 4.1 (Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose) und 7 (Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose) wird ein solcher Effekt für keinen der vom pU ausgewerteten relevanten Endpunkte (Mortalität, SVR12, SUE und Abbruch wegen UE) erreicht. Für alle Endpunkte abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UE für Fragestellung 7 zeigen sich viel mehr keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ist somit für Fragestellungen 1.1, 4.1 und 7 ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für die Fragestellung 1.2 (Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose) leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) ab. Seine Einschätzung beruht allein auf dem Effekt für den Endpunkt schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) (RR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,10 [0,01; 0,77];  $p = 0,027^2$ ). Die vom pU verwendete Operationalisierung des Endpunkts schwere UE ist jedoch ungeeignet. Dessen ungeachtet ist der postulierte Unterschied potenziell allein darauf zurückzuführen, dass die Beobachtungsdauer für SOF/VEL mit ca. 16 Wochen deutlich kürzer war als die für LDV/SOF (ca. 28 Wochen). Dies gilt auch für den Endpunkt SUE, für den nach eigenen Berechnungen, nicht aber nach den Berechnungen des pU, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von SOF/VEL vorliegt.

Für keinen weiteren der vom pU ausgewerteten relevanten Endpunkte (Mortalität, SVR12 und Abbruch wegen UE) ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ist somit ein Zusatznutzen auch für die Fragestellung 1.2 nicht belegt.

#### ***Fragestellungen 4.2, 5, 6 und 8: Betrachtung einzelner Behandlungsarme der Studien zu SOF/VEL***

Für die Fragestellungen 4.2, 5, 6 und 8 legt der pU ausschließlich Daten zu SOF/VEL vor, ohne diesen (geeignete) vergleichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüberzustellen. Für die Fragestellung 8 hat der pU auf eine Informationsbeschaffung zu Studien mit der Vergleichstherapie komplett verzichtet, da diese keine antivirale Therapie darstelle.

Insgesamt ist somit für keine dieser Fragestellungen ein Zusatznutzen belegt.

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

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

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

---

<sup>2</sup> p-Wert aus den Berechnungen des pU, nach eigener Berechnung mithilfe des CSZ-Tests ergibt sich ein p-Wert von  $p = 0,005$

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>b</sup>
Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>b</sup>
Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Peginterferon alfa und Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 2–6 mit dekompensierter Zirrhose	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Für Patienten mit HIV-Koinfektion ist der Zusatznutzen nicht belegt, da der pU für diese Patienten keine relevanten Daten vorlegt.  CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus;  pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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