

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Vom 15. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Februar 2018 (BAnz AT 23.02.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wie folgt ergänzt:**

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Beschluss vom: 15. Februar 2018
In Kraft getreten am: 15. Februar 2018
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2017):

Vosevi wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

| |
|--|
| 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|--|

- a) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin oder Sofosbuvir/Velpatasvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- e) DAA-naive Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Genotypen 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- f) Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v.a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1

Es liegen keine vergleichenden Daten vor.

- b) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2

DAA-naive Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 2

Ergebnisse der Studie POLARIS-2 (Teilpopulation):¹

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 49 | 0 (0) | 40 | 0 (0) | – |
| Morbidität | | | | | |
| SVR12 | 49 | 47 (95,9) | 40 | 40 (100) | 0,96 [0,89; 1,03]; 0,225 |
| SVR24 | 49 | 47 (95,9) | 40 | 40 (100) | 0,96 [0,89; 1,03]; ^{b)} 0,225 |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-35).

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE | 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 | 49 | 0 (0) | 40 | 0 (0) | – |

a) Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.
b) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch).

KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

| Endpunkt- kategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | | SOF/VEL (12 Wochen) | | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|---|---------------------------|---|--|------------------------|---|--|---|
| | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | MD [95%-KI]; p-Wert |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| 12 Wochen nach Therapieende^{b)} | | | | | | | |
| SF-36 körperlicher Summen- score ^{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 |
| SF-36 psychischer Summen- score ^{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 [–0,84; 0,00] |
| 24 Wochen nach Therapieende | | | | | | | |
| Es liegt keine Auswertung für die Teilpopulation vor. | | | | | | | |

a) Anzahl der 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) Positiver Effektschätzer bedeutet Vorteil für die Intervention.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2

Es liegen keine vergleichenden Daten vor.

c) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3DAA-naive Patienten ohne Zirrhose, Genotyp 3

Ergebnisse der Studie POLARIS-2 (Teilpopulation):²

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 91 | 0 (0) | 89 | 0 (0) | - |
| Morbidität | | | | | |
| SVR12 | 92 ^{b)} | 91 (98,9) | 89 | 86 (96,6) | 1,02 [0,98; 1,07]; 0,324 |
| SVR24 | 92 ^{b)} | 91 (98,9) | 89 | 86 (96,6) | 1,02 [0,98; 1,07]; ^{c)} 0,324 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE | 91 | 72 (79,1) | 89 | 73 (82,0) | - |
| SUE | 91 | 2 (2,2) | 89 | 0 (0) | 4,89 [0,24; 100,47]; ^{c)} 0,210 |
| Abbruch wegen UE | 91 | 0 (0) | 89 | 1 (1,1) | 0,33 [0,01; 7,90]; ^{c)} 0,367 |
| psychiatrische Erkrankungen | 91 | 9 (9,9) | 89 | 22 (24,7) | 0,40 [0,20; 0,82]; 0,009 ARR = 14,8% |

a) Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.

b) Es wurde 1 Patient mit Zirrhose ausgewertet.

c) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch).

KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-35) und des Addendums zur Dossierbewertung (A18-05).

| Endpunkt- kategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | | SOF/VEL (12 Wochen) | | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|---|---------------------------|---|--|------------------------|---|--|---|
| | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | MD [95%-KI]; p-Wert |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| 12 Wochen nach Therapieende^{b)} | | | | | | | |
| SF-36 körperlicher Summen- score ^{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 |
| SF-36 psychischer Summen- score ^{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 |
| 24 Wochen nach Therapieende | | | | | | | |
| Es liegt keine Auswertung für die Teilpopulation vor. | | | | | | | |
| a) Anzahl der 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) Positiver Effektschätzer bedeutet Vorteil für die Intervention. | | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form-36 Health Survey | | | | | | | |

DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3

Ergebnisse der Studie POLARIS-3:³

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 110 | 1 (0,9) | 109 | 0 (0) | 2,97 [0,12; 72,19]; 0,529 |
| Morbidität | | | | | |
| SVR12 | 110 | 106 (96,4) | 109 | 105 (96,3) | 1,00 [0,95; 1,05]; > 0,999 |
| SVR24 | 110 | 106 (96,4) | 109 | 105 (96,3) | 1,00 [0,95; 1,05]; ^{b)} > 0,999 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE | 110 | 83 (75,5) | 109 | 81 (74,3) | – |

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-35).

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| 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 ARR = -11,7% |
| Diarrhö | 110 | 17 (15,5) | 109 | 5 (4,6) | 3,37 [1,29; 8,81]; 0,008 ARR = -10,9% |

a) Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.

b) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch).

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatas vir; VOX: Voxilaprevir

| Endpunkt- kategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | | SOF/VEL (12 Wochen) | | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|---|---------------------------|---|--|------------------------|---|--|---|
| | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | MD [95%-KI]; p-Wert |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| 12 Wochen nach Therapieende^{b)} | | | | | | | |
| SF-36 körperlicher Summen- score ^{c)} | 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 |
| SF-36 psychischer Summen- score ^{c)} | 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 |
| 24 Wochen nach Therapieende^{d)} | | | | | | | |
| SF-36 körperlicher Summen- score ^{c)} | 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)} |
| SF-36 psychischer Summen- score ^{c)} | 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)} |

a) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

| Endpunkt- kategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (8 Wochen) | | | SOF/VEL (12 Wochen) | | | SOF/VEL/VOX (8 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|---|---------------------------|---|--|------------------------|---|--|---|
| | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | MD [95%-KI]; p-Wert |
| b) Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte. c) Positiver Effektschätzer bedeutet Vorteil für die Intervention. d) LOCF-Auswertung; keine Angaben zum Anteil ersetzter Werte. e) Berechnung des IQWiG von MD, KI und p-Wert (t-Test). KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir | | | | | | | |

d) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4

Es liegen keine vergleichenden Daten vor.

e) DAA-naive Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Genotypen 5 oder 6

Es liegen keine vergleichenden Daten vor.

f) Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Patienten mit Genotyp 1 ohne NS5A-Inhibitor-Vorbehandlung

Ergebnisse der Studie POLARIS-4:⁴

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 78 | 2 (2,6) | 65 | 0 (0) | 4,18 [0,20; 85,49]; 0,227 |
| Morbidität | | | | | |
| SVR12 | 78 | 76 (97,4) | 66 | 60 (90,9) | 1,07 [0,99; 1,17]; 0,098 |
| SVR24 | 78 | 76 (97,4) | 66 | 60 (90,9) | 1,07 [0,99; 1,17]; 0,098 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE | 78 | 63 (80,8) | 65 | 49 (75,4) | – |

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-35) und des Addendums zur Dossierbewertung (A18-05).

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| 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 |
| Diarrhö ^{b)} | 78 | 19 (24,4) | 66 | 5 (7,6) | – |

a) Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).

b) Berechnung des IQWiG.

KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

| Endpunkt- kategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | | SOF/VEL (12 Wochen) | | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|---|----------------------------|---|--|------------------------|---|--|--|
| | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | MD [95%-KI]; p-Wert ^{b)} |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| 12 Wochen nach Therapieende^{c)} | | | | | | | |
| SF-36 körperlicher Summen- score ^{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 |
| SF-36 psychischer Summen- score ^{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 |

24 Wochen nach Therapieende

Es liegt keine Auswertung für die Teilpopulation vor.

a) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b) Berechnung des IQWiG von MD, KI und p-Wert (t-Test).

c) Analyse ohne Ersetzung fehlender Werte.

d) Positiver Effektschätzer bedeutet Vorteil für die Intervention.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Patienten mit Genotyp 2 ohne NS5A-Inhibitor-Vorbehandlung

Ergebnisse der Studie POLARIS-4:⁵

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--|----------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 31 | 0 (0) | 33 | 0 (0) | – |
| Morbidität | | | | | |
| SVR12 | 31 | 31 (100) | 33 | 32 (97,0) | 1,03 [0,95; 1,12]; 0,514 |
| SVR24 | 31 | 31 (100) | 33 | 32 (97,0) | 1,03 [0,95; 1,12]; ^{b)} 0,514 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE | 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 | 31 | 0 (0) | 33 | 0 (0) | – |
| Diarrhö | 31 | 8 (25,8) | 33 | 0 (0) | – |
| a) Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode. b) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch). KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir | | | | | |

| Endpunkt- kategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | | SOF/VEL (12 Wochen) | | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|---|----------------------------|---|--|------------------------|---|--|--|
| | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | MD [95%-KI]; p-Wert |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| 12 Wochen nach Therapieende^{b)} | | | | | | | |
| SF-36 körperlicher Summen- score ^{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 |

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-35) und des Addendums zur Dossierbewertung (A18-05).

| Endpunkt- kategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | | SOF/VEL (12 Wochen) | | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|---|----------------------------|---|--|------------------------|---|--|--|
| | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | MD [95%-KI]; p-Wert |
| SF-36 psychischer Summen- score ^{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 |
| 24 Wochen nach Therapieende | | | | | | | |
| Es liegt keine Auswertung für die Teilpopulation vor. | | | | | | | |
| <p>a) Anzahl der 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) Positiver Effektschätzer bedeutet Vorteil für die Intervention.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form-36 Health Survey</p> | | | | | | | |

Patienten mit Genotyp 3 ohne NS5A-Inhibitor-Vorbehandlung

Ergebnisse der Studie POLARIS-4:⁶

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 54 | 0 (0) | 52 | 0 (0) | - |
| Morbidität | | | | | |
| SVR12 | 54 | 52 (96,3) | 52 | 44 (84,6) | 1,14 [1,00; 1,29]; 0,041 ARR = 11,7% |
| SVR24 | 54 | 52 (96,3) | 52 | 44 (84,6) | 1,14 [1,00; 1,29]; ^{b)} 0,041 ARR = 11,7% |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE | 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 | 54 | 0 (0) | 52 | 0 (0) | - |

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A17-35).

| Endpunktkategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | SOF/VEL (12 Wochen) | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ^{a)} |

a) Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.

b) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch).

ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12/24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12/24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

| Endpunkt- kategorie; Endpunkt | SOF/VEL/VOX (12 Wochen) | | | SOF/VEL (12 Wochen) | | | SOF/VEL/VOX (12 W.) vs. SOF/VEL (12 W.) |
|-------------------------------------|----------------------------|---|--|------------------------|---|--|--|
| | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | N ^{a)} | Werte zu Studien- beginn MW (SD) | Änderung nach Therapieende MW (SD) | MD [95%-KI]; p-Wert |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

12 Wochen nach Therapieende^{b)}

| | | | | | | | |
|---|----|-----------------|---------------|----|-----------------|---------------|----------------------------------|
| SF-36 körperlicher Summen- score ^{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 |
| SF-36 psychischer Summen- score ^{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 |

24 Wochen nach Therapieende

Es liegt keine Auswertung für die Teilpopulation vor.

a) Anzahl der 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) Positiver Effektschätzer bedeutet Vorteil für die Intervention.

KI: Konfidenzintervall; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form-36 Health Survey

Patienten mit NS5A-Inhibitor-Vorbehandlung

Es liegen keine vergleichenden Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1
ca. 73.800 Patienten
- b) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2
ca. 3.500 Patienten
- c) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3
ca. 18.200 Patienten
- d) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4
ca. 4.200 Patienten
- e) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotypen 5, 6
ca. 500 Patienten
- f) Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose
ca. 4.400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vosevi® (Wirkstoffe: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir soll nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

| Therapie | Jahrestherapiekosten |
|---|----------------------|
| a) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 1 | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (8 Wochen) | 41.982,12 € |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (12 Wochen) | 62.973,18 € |

| Therapie | Jahrestherapiekosten |
|---|--------------------------------------|
| zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 34.953,90 € – 104.861,70 € |
| b) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 2 | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (8 Wochen) | 41.982,12 € |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (12 Wochen) | 62.973,18 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Sofosbuvir | 47.550,36 € – 95.100,72 € |
| Ribavirin | 1.773,92 € – 3.538,60 € |
| Gesamt: Sofosbuvir plus Ribavirin | 49.324,28 € – 98.639,32 € |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 52.430,85 € |
| c) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 3 | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (8 Wochen) | 41.982,12 € |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (12 Wochen) | 62.973,18 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Sofosbuvir | 95.100,72 € |
| Ribavirin | 3.538,60 € |
| Gesamt: Sofosbuvir plus Ribavirin | 98.639,32 € |
| Sofosbuvir/Velpatasvir | 52.430,85 € |
| d) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 4 | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (8 Wochen) | 41.982,12 € |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (12 Wochen) | 62.973,18 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 52.430,85 € – 104.861,70 € |
| e) DAA-naive Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, Genotyp 5 oder 6 | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (8 Wochen) | 41.982,12 € |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (12 Wochen) | 62.973,18 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | 52.430,85 € – 104.861,70 € |
| f) Patienten mit DAA-Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose | |
| Zu bewertendes Arzneimittel | |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (12 Wochen) | 62.973,18 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. | Patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2018).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken