

IQWiG-Berichte – Nr. 448

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-48
Version: 1.0
Stand: 13.10.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.07.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-48

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 IQWiG¹:

- Kirsten Janke
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Anja Schwalm
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram
- Min Zhou

Schlagwörter: Sofosbuvir, Velpatasvir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Sofosbuvir, Velpatasvir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

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	14
2.3 Fragestellung 1.1: CHC Genotyp 1, Patienten ohne Zirrhose	18
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	18
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
2.4 Fragestellung 1.2: CHC Genotyp 1, Patienten mit kompensierter Zirrhose.....	21
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	21
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.5 Fragestellung 2: CHC Genotyp 2, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	26
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	26
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien.....	26
2.5.1.2 Studiencharakteristika.....	26
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	32
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	32
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial	33
2.5.2.3 Ergebnisse.....	35
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	40
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	43
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	45
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	46
2.6 Fragestellung 3: CHC Genotyp 3, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	47

2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	47
2.6.1.1	Eingeschlossene Studien.....	47
2.6.1.2	Studiencharakteristika.....	47
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	54
2.6.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	54
2.6.2.2	Verzerrungspotenzial	55
2.6.2.3	Ergebnisse.....	57
2.6.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	60
2.6.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	63
2.6.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	63
2.6.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	64
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	66
2.7	Fragestellung 4.1: CHC Genotyp 4, Patienten ohne Zirrhose	67
2.7.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	67
2.7.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	69
2.7.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	69
2.8	Fragestellung 4.2: CHC Genotyp 4, Patienten mit kompensierter Zirrhose.....	70
2.8.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	70
2.8.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	71
2.8.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	71
2.9	Fragestellung 5: CHC Genotyp 5, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	72
2.9.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	72
2.9.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	73
2.9.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	73
2.10	Fragestellung 6: CHC Genotyp 6, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	74
2.10.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	74
2.10.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	75
2.10.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	75
2.11	Fragestellung 7: CHC Genotyp 1, Patienten mit dekomensierter Zirrhose.....	76
2.11.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	76
2.11.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	78
2.11.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	78
2.12	Fragestellung 8: CHC Genotyp 2 bis 6, Patienten mit dekomensierter Zirrhose.....	79
2.12.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	79
2.12.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	79

2.12.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	80
2.13 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	81
2.14 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	82
2.14.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	82
2.14.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	83
2.14.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	83
2.14.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	86
2.14.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	90
2.14.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	90
2.14.2.3.2 Studienpool	94
2.14.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
2.14.2.4.1 Studiendesign und Population.....	96
2.14.2.4.2 Verzerrungspotenzial	96
2.14.2.4.3 Ergebnisse	98
2.14.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	105
2.14.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
2.14.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	105
2.14.2.7.1 Studiendesign und Population.....	105
2.14.2.7.2 Ergebnisse	106
2.14.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	107
2.14.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	107
2.14.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	108
2.14.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	114
2.14.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	114
2.14.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	115
2.14.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	115
2.14.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	115

3	Kosten der Therapie	117
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	117
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	117
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	117
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	117
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	119
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	120
3.2.1	Behandlungsdauer	120
3.2.2	Verbrauch	120
3.2.3	Kosten	120
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	120
3.2.5	Jahrestherapiekosten	121
3.2.6	Versorgungsanteile	121
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	121
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	122
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	122
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	122
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	123
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	124
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
5	Literatur	128
Anhang A	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	136
A.1	– Fragestellung 2: CHC Genotyp 2, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	136
A.2	– Fragestellung 3: CHC Genotyp 3, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	139
Anhang B	– Ergänzende Darstellung der vom pU für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7 eingeschlossenen Studien	142
B.1	– Fragestellung 1.1: CHC Genotyp 1, Patienten ohne Zirrhose	142
B.2	– Fragestellung 1.2: CHC Genotyp 1, Patienten mit kompensierter Zirrhose	149
B.3	– Fragestellung 4.1: CHC Genotyp 4, Patienten ohne Zirrhose	154
B.4	– Fragestellung 7: CHC Genotyp 1, Patienten mit dekomensierter Zirrhose	159
Anhang C	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	164

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir.....	4
Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	5
Tabelle 4: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir.....	15
Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	16
Tabelle 7: Studienpool des pU– weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF	19
Tabelle 8: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF.....	22
Tabelle 9: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	26
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	27
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	28
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	30
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	31
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	33
Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	34
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	36
Tabelle 17: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	37
Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	41
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	43

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV (Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose).....	45
Tabelle 21: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose.....	46
Tabelle 22: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	47
Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	48
Tabelle 24: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	49
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	52
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	53
Tabelle 27: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	55
Tabelle 28: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	56
Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	57
Tabelle 30: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV.....	58
Tabelle 31: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	62
Tabelle 32: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	64
Tabelle 33: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV (Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose).....	65
Tabelle 34: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose.....	66
Tabelle 35: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV	68
Tabelle 36: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose, SOF/VEL + RBV vs. LDV/SOF + RBV	77

Tabelle 37: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens...	81
Tabelle 38: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir.....	82
Tabelle 39: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.	122
Tabelle 40: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	123
Tabelle 41: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	124
Tabelle 42: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	136
Tabelle 43: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 0,5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	137
Tabelle 44: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 0,5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	138
Tabelle 45: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	139
Tabelle 46: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 0,5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	141
Tabelle 47: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 0,5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV	141
Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF...	142
Tabelle 49: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF	148
Tabelle 50: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF.....	149
Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF	153
Tabelle 52: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV.....	154
Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV.....	158

Tabelle 54: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompenzierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF + RBV 159

Tabelle 55: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompenzierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF + RBV 163

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
CHC	chronische Hepatitis C
CLDQ-HCV	Hepatitis C Version des Fragebogens Chronic Liver Disease Questionnaire
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPT	Child Pugh Turcotte
DAIDS	Division of AIDS Table for Grading the Severity of adult and pediatric Adverse Events
DSV	Dasabuvir
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
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
IL28B	Interleukin 28B
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
MCS	psychischer Summenscore
OBV/PTV/R	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
PCS	körperlicher Summenscore
PEG	Peginterferon alfa
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure

Abkürzung	Bedeutung
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
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
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 gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.07.2016 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, 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 Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten 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 dieser Bewertung 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.13	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.14	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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 Dossiers des pU: ▪ 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	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ 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	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 Dossiers 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 (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 ^a
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 dekomensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin
8	CHC Genotyp 2–6	
	Patienten mit dekomensierter 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 ^a	Weitere Untersuchungen: nicht adjustierter historischer Vergleich
1.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	LDV/SOF für 24 Wochen ^b	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 ^c	RCT (ASTRAL-2)
3	CHC Genotyp 3			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen ^d	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 ^b	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.				
a: Gemäß Zulassung von LDV/SOF können die Behandlung für 8 Wochen bei therapie-naïven 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. 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. 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. 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. 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				

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 liegt 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 dekompenzierter 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 ≥ 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.

² 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 ^a	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 ^b
Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^b
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 dekomensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 2–6 mit dekomensierter Zirrhose	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
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		

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 (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). Aus Gründen der Übersichtlichkeit der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Unterteilung und Nummerierung der Fragestellungen des pU beibehalten, sodass sich insgesamt 10 Fragestellungen für die Nutzenbewertung ergeben.

Die Fragestellungen und die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der nachfolgenden Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 dekomensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin
8	CHC Genotyp 2–6	
	Patienten mit dekomensierter 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 6.

Tabelle 6: 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 ^a	Weitere Untersuchungen: nicht adjustierter historischer Vergleich
1.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen	LDV/SOF für 24 Wochen ^b	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 ^c	RCT (ASTRAL-2)
3	CHC Genotyp 3			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen ^d	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 ^b	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 6: 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.				
a: Gemäß Zulassung von LDV/SOF können die Behandlung für 8 Wochen bei therapie-naïven 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. 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. 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. 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. 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				

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

2.3 Fragestellung 1.1: CHC Genotyp 1, Patienten ohne Zirrhose

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose identifiziert.

Da der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien identifiziert und Brückenkompaktoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten, recherchiert er nach weiteren Untersuchungen für einen nicht adjustierten historischen Vergleich. Zunächst recherchiert der pU nach Studien mit der Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF). Da er dabei Studien zu dieser Vergleichstherapie identifiziert, verzichtet er auf weitere Recherchen zur alternativen Vergleichstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) + Dasabuvir (DSV) (gegebenenfalls + Ribavirin [RBV]).

Tabelle 7 zeigt die vom pU in seinen nicht adjustierten historischen Vergleich eingeschlossenen Studien.

Tabelle 7: Studienpool des pU– weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit SOF/VEL			
GS-US-342-1138 (ASTRAL-1 ^b)	ja	ja	nein
GS-US-342-0102	ja	ja	nein
GS-US-342-0109	ja	ja	nein
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF			
GS-US-337-0102 (ION-1 ^b)	nein	ja	nein
GS-US-337-0109 (ION-2 ^b)	nein	ja	nein
GS-US-337-0108 (ION-3 ^b)	nein	ja	nein
GS-US-337-0118 (LONESTAR ^b)	nein	ja	nein
GS-US-337-0113 (Japan)	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in der Nutzenbewertung mit dieser Kurzbezeichnung genannt. CHC: chronische Hepatitis C; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus			

Zu SOF/VEL identifiziert der pU 3 RCT: ASTRAL-1 [6], GS-US-342-0102 [7] und GS-US-342-0109 [8]. Zur Vergleichstherapie LDV/SOF identifiziert der pU die RCT ION-1 [9], ION-2 [10], ION-3 [11], LONESTAR [12] und GS-US-337-0113 (Japan) [13]. Für den nicht adjustierten historischen Vergleich schließt der pU für SOF/VEL und LDV/SOF jeweils Teilpopulationen aus einzelnen Armen dieser Studien ein, nämlich Patienten mit Genotyp 1 ohne Zirrhose.

In den vom pU berücksichtigten Studienarmen wurde SOF/VEL beziehungsweise LDV/SOF zulassungsgemäß über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht [3,5]. Für weitere gemäß Fachinformation von LDV/SOF mögliche Behandlungsoptionen – die Behandlung der Patienten über 8 oder 24 Wochen [3] – führt der pU keinen Vergleich durch.

Zu SOF/VEL schließt der pU insgesamt 301 Patienten und zu LDV/SOF 623 Patienten in seinen Vergleich ein.

Tabelle 48 und Tabelle 49 in Anhang B.1 beschreiben die 8 Studien, die der pU in den nicht adjustierten historischen Vergleich einschließt.

Aus dem vom pU vorgelegten historischen Vergleich lässt sich kein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu LDV/SOF ableiten. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter

dramatischer Effekte) möglich. Ein solcher Effekt wird für keinen der vom pU ausgewerteten relevanten Endpunkte (Mortalität, dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende [SVR12], schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE] und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse [UE]) erreicht. Für alle Endpunkte zeigen sich viel mehr keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auf Basis des vom pU vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleichs kann kein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose kein Beleg für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4 Fragestellung 1.2: CHC Genotyp 1, Patienten mit kompensierter Zirrhose

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose identifiziert.

Da der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien identifiziert und Brückenkompaktoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten, recherchiert er nach weiteren Untersuchungen für einen nicht adjustierten historischen Vergleich.

Tabelle 8 zeigt die vom pU in seinen nicht adjustierten historischen Vergleich eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit SOF/VEL			
GS-US-342-1138 (ASTRAL-1 ^b)	ja	ja	nein
GS-US-342-0109	ja	ja	nein
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF			
GS-US-337-0102 (ION-1 ^b)	nein	ja	nein
GS-US-337-0109 (ION-2 ^b)	nein	ja	nein
GS-US-337-0121 (SIRIUS ^b)	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in der Nutzenbewertung mit dieser Kurzbezeichnung genannt. CHC: chronische Hepatitis C; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEL: Velpatasvir; vs.: versus			

Zu SOF/VEL identifiziert der pU 2 RCT: ASTRAL-1 [6] und GS-US-342-0109 [8]. Zur Vergleichstherapie LDV/SOF identifiziert der pU die RCT ION-1 [9], ION-2 [10] und SIRIUS [14,15]. Für den nicht adjustierten historischen Vergleich schließt der pU für SOF/VEL und LDV/SOF jeweils Teilpopulationen aus einzelnen Armen dieser Studien ein, nämlich Patienten mit Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose.

In den vom pU berücksichtigten Armen der Studien zu SOF/VEL wurde SOF/VEL zulassungsgemäß [5] über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In den Studien zur Vergleichstherapie erhielten die Patienten LDV/SOF ebenfalls zulassungsgemäß [3] über einen Zeitraum von 24 Wochen. Für eine weitere gemäß Fachinformation von LDV/SOF bei bestimmten Patienten mögliche Behandlungsoption – die verkürzte Behandlung über 12 Wochen – führt der pU keinen Vergleich durch.

Zu SOF/VEL schließt der pU insgesamt 80 Patienten und zu LDV/SOF 132 Patienten in seinen Vergleich ein.

Tabelle 50 und Tabelle 51 in Anhang B.2 beschreiben die 5 Studien, die der pU in den nicht adjustierten historischen Vergleich einschließt.

Auf Basis seines nicht adjustierten historischen Vergleichs leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu LDV/SOF ab. Seine Einschätzung beruht allein auf dem Effekt für den Endpunkt schwere UE (Grad ≥ 3) (relatives

Risiko [RR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,10 [0,01; 0,77]; $p = 0,027^3$). Diesen Effekt betrachtet der pU als dramatisch im Sinne einer 10-fachen Verbesserung. Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt. Dies wird nachfolgend begründet.

Voraussetzung für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis historischer Vergleiche

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). Als Orientierung zur Einordnung eines dramatischen Effekts dienen die im IQWiG-Methodenpapier angegebenen Simulationsergebnisse von Glasziou 2007 [17]. Näherungsweise wird ein Effekt dann als ausreichend groß angesehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant ist und, als geschätztes RR ausgedrückt, ein Wert im Bereich von 10 oder höher (beziehungsweise im Bereich von 1/10 oder niedriger) liegt. Darüber hinaus soll das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein [18]. Die Aussagesicherheit auf Basis der nicht adjustierten historischen Vergleiche ist allgemein sehr stark eingeschränkt. Es sollen daher keine methodischen Aspekte vorliegen, die die Ergebnisse potenziell so stark zusätzlich verzerren können, dass sie nicht mehr mit hinreichender Sicherheit als „dramatisch“ betrachtet werden können.

Ergebnisse zu Nebenwirkungen systematisch verzerrt

Das vom pU berechnete RR [95 %-KI] für den Endpunkt schwere UE ($\text{Grad} \geq 3$) liegt bei 0,10 [0,01; 0,77] ($p = 0,027^3$) und zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber LDV/SOF. Der Effekt für den Endpunkt schwere UE ($\text{Grad} \geq 3$) beruht auf 1 Patient mit Ereignis für SOF/VEL [1,3 %] und 16 Patienten mit Ereignis für LDV/SOF [12 %]. Der Effekt erreicht nach eigenen Berechnungen prinzipiell die Größenordnung eines dramatischen Effekts (nach oben genannten Kriterien). Nach eigenen Berechnungen erreicht darüber hinaus auch der Effekt für den Endpunkt SUE (RR [95 %-KI]: 0,06 [$-^4$]; $p = 0,004$), der auf 0 Patienten mit Ereignis für SOF/VEL und 13 [9,8 %] Patienten für LDV/SOF beruht, prinzipiell die Größenordnung eines dramatischen Effekts.

Für beide Endpunkte kann jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ein dramatischer Effekt zugunsten von SOF/VEL gegenüber LDV/SOF angenommen werden.

Zum einen ist der Endpunkt schwere UE ($\text{Grad} \geq 3$), der in den Studien anhand der Einteilung der Gilead Sciences, Inc. (Gilead) Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities erhoben wurde, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Diese Skala wurde ursprünglich für das Krankheitsbild humanes Immundefizienzvirus (HIV) entwickelt und wird vom pU in modifizierter Form für das Krankheitsbild CHC

³ p-Wert aus den Berechnungen des pU, nach eigener Berechnung mithilfe des CSZ-Tests [16] ergibt sich ein p-Wert von $p = 0,005$

⁴ 95 %-KI nicht sinnvoll berechenbar

eingesetzt. Zu den Änderungen zwischen den Versionen werden vom pU keine Informationen vorgelegt (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Dessen ungeachtet sind bei der Interpretation der Ergebnisse von UE in der vorliegenden Situation die unterschiedlichen Beobachtungsdauern für Intervention und Vergleichstherapie zu beachten.

Im vom pU vorgelegten Vergleich wurden Patienten 12 Wochen mit SOF/VEL behandelt, während Patienten mit LDV/SOF 24 Wochen behandelt wurden. UE wurden in allen vom pU eingeschlossenen Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern für die UE mit einer Differenz von 12 Wochen. Das hat zur Folge, dass die vom pU vorgelegten Effektschätzungen für UE (inklusive über UE erhobene Mortalität) auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen. Allein aufgrund der längeren Beobachtungsdauer können für die Vergleichstherapie mehr Ereignisse beobachtet werden als für die Intervention, ohne dass dies zwangsläufig auf die Vergleichstherapie selbst zurückzuführen ist. Zu der schon hohen Unsicherheit des nicht adjustierten historischen Vergleichs kommt dadurch die zusätzliche Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern hinzu. Für den Endpunkt SUE wurden außerdem geringe Ereigniszahlen beobachtet. Einige der für LDV/SOF beobachteten Ereignisse sind dabei hepatische Ereignisse wie zum Beispiel hepatozelluläres Karzinom und hepatische Enzephalopathie, die mit der Grunderkrankung zusammenhängen können. Diese Ereignisse können allein aufgrund der längeren Beobachtungsdauer für LDV/SOF erfasst worden sein, sodass für den Endpunkt SUE (ohne Erfassung der Symptome der Grunderkrankung) eine Verzerrung zuungunsten der Vergleichstherapie anzunehmen ist. Insgesamt ist die Unsicherheit des nicht adjustierten historischen Vergleichs bereits allein in Verbindung mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen als so hoch einzuschätzen, dass für die Endpunkte schwere UE (Grad ≥ 3) und SUE nicht mit hinreichender Sicherheit ein dramatischer Effekt zugunsten von SOF/VEL gegenüber LDV/SOF angenommen werden kann.

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auf Basis des vom pU vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleichs kann kein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose kein Beleg für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von SOF/VEL ableitet.

2.5 Fragestellung 2: CHC Genotyp 2, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 9: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-342-1139 (ASTRAL-2 ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in der Nutzenbewertung mit dieser Kurzbezeichnung genannt. CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus			

Abschnitt 2.5.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.5.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 10 und Tabelle 11 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASTRAL-2	RCT (stratifiziert nach Zirrhose-status und Vorbehandlung), offen, parallel	Therapienaive und therapieerfahrene ^b Erwachsene mit CHC Genotyp 2, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^c	SOF/VEL (12W) (N = 135) SOF + RBV (12W) (N = 134)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	51 Studienzentren in den USA 09/2014–09/2015 Datenschnitt für Interimsanalyse für SVR12: 22.07.2015 ^e	primär: SVR12 sekundär: SVR24 ^f , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten (verfügbaren) Endpunkten. b: vorangegangenes Therapieversagen einer interferonhaltigen Therapie mit oder ohne RBV c: Etwa 20 % der Studienpopulation konnten therapieerfahren sein, und etwa 20 % der Studienpopulation konnten eine kompensierte Zirrhose haben. d: Bei HCV-RNA $\geq$ LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende oder bestätigtem Rückfall zu einem späterem Zeitpunkt erfolgte keine weitere Nachbeobachtung bis 24 Wochen. e: Laut Angaben des pU im Dossier lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lediglich ein Interimsstudienbericht vom 11.08.2015 und kein finaler Studienbericht vor. f: Daten zum SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut pU noch nicht verfügbar CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis-C-Virus; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification); N: Anzahl randomisierter Patienten; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus; W: Wochen						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Intervention	Vergleich
ASTRAL-2	SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen Dosisanpassung nicht erlaubt	SOF 400 mg 1-mal täglich, oral + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen, oral, (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg), für 12 Wochen Dosisanpassung von SOF nicht erlaubt; Dosisanpassungen von RBV gemäß Zulassung von SOF waren erlaubt, bei Abbruch der RBV Therapie musste auch SOF abgebrochen werden.
Vor- und Begleitmedikation: Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: ▪ systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) ▪ blutzellenstimulierende Wirkstoffe ▪ Medikamente oder pflanzliche Mittel, welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können (z. B. p-Glycoprotein Inhibitoren, Johanniskraut) ▪ Antazida (Protonenpumpeninhibitoren), Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin), Antimikotika (Rifabutin, Rifapentine, Rifampin)		
CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus		

Bei der eingeschlossenen Studie ASTRAL-2 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 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 Interventionsarm 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 RBV ebenfalls für 12 Wochen. Dosierung und Art der Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe entsprachen jeweils der Zulassung [4,5]. Gemäß Fachinformationen kontraindizierte Arzneimittel waren in der Studie als Begleitmedikation nicht erlaubt.

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 [4]. Dies gilt laut Fachinformation insbesondere für Patienten mit einem oder mehreren der negativen

prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf interferonhaltige Therapien assoziiert waren (beispielsweise Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast oder Interleukin-28B(IL28B)-non-CC-Genotyp).

Die geplante Nachbeobachtungsdauer für den Endpunkt SVR richtete sich nach dem Nachweis der Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Patienten, bei denen die HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende unter der Nachweisgrenze lag, wurden bis zu Woche 24 nachbeobachtet. Patienten mit Nachweis von HCV-RNA zu diesem Zeitpunkt wurden hingegen ab der Woche 12 nach Therapieende nicht weiter nachbeobachtet. Auch Patienten, bei denen ein Rückfall zwischen Woche 12 und 24 nach Behandlungsende nachgewiesen wurde, wurden für das SVR nicht weiter nachbeobachtet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde maximal 24 Wochen nach Behandlungsende erhoben. UE wurden in der Studie für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Gemäß Angaben des pU lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lediglich ein Interimsstudienbericht vom 11.08.2015 vor. In diesen sind Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt 12 Wochen nach dem Therapieende eingegangen. Die Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt 24 Wochen nach dem Therapieende stehen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Verfügung, obwohl hierfür ein Datenschnitt 10/2015 ausreichend gewesen wäre. Zudem legt der pU Konkordanzanalysen unter Verwendung von Daten zum dauerhaften Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) vor (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3). Es bleibt unklar, warum er die SVR24-Ergebnisse selbst nicht vorgelegt hat.

Tabelle 12 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie Charakteristika Kategorie	SOF/VEL (12W)	SOF + RBV (12W)
ASTRAL-2	N = 134	N = 132
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (11)	57 (9)
Geschlecht [w / m], %	36 / 64	46 / 54
Ethnie		
weiß	124 (92,5)	111 (84,1)
schwarz	6 (4,5)	12 (9,1)
asiatisch	1 (0,7)	5 (3,8)
andere / unbekannt	3 (2,2) ^a	4 (3,1) ^a
HCV-Subgenotyp, n (%)		
GT 2 (nicht näher bestimmt)	13 (9,7)	12 (9,1)
GT 2a	2 (1,5)	4 (3,0)
GT 2a oder 2c	16 (11,9)	12 (9,1)
GT 2b	103 (76,9)	104 (78,8)
Zirrhose, n (%)		
kompensierte Zirrhose	19 (14,2)	19 (14,4)
keine Zirrhose	115 (85,8)	112 (84,8)
keine Angabe	0 (0)	1 (0,8)
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	55 (41,0)	46 (34,8)
Non-CC	79 (59,0)	86 (65,2)
CT	61 (77,2)	64 (74,4)
TT	18 (22,8)	22 (25,6)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	23 (17,2)	31 (23,5)
≥ 800 000	111 (82,8)	101 (76,5)
Vorbehandlung, n (%)		
nicht vorbehandelt	115 (85,8)	112 (84,8)
vorbehandelt	19 (14,2)	20 (15,2)
Vorbehandlung mit:		
PEG + RBV	16 (84,2)	15 (75,0)
andere Therapien	3 (15,8)	5 (25,0)
Ansprechen auf Vortherapie		
kein Ansprechen	3 (15,8)	3 (15,0)
Rückfall	16 (84,2)	17 (85,0)
Therapieabbruch, n (%)	1 (0,7)	1 (0,8)
Studienabbruch, n (%)	1 (0,7)	2 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung
CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL28B: Interleukin-28B;
IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter und behandelter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen

Die Patienten der Studie ASTRAL-2 waren im Mittel 57 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis im Interventionsarm betrug 36 % Frauen zu 64 % Männer. Das Verhältnis im Vergleichsarm war mit 46 % Frauen zu 54 % Männern ausgeglichener. In beide Studienarme wurden mehr als 80 % Patienten mit heller Hautfarbe eingeschlossen.

Patienten mit kompensierter Zirrhose waren in beiden Studienarmen mit ca. 14 % vertreten. Etwa 60 % der Studienteilnehmer hatten den IL28B-Genotyp Non-CC. Die HCV-RNA Viruslast war zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei mehr als 75 % der Patienten hoch ($\geq 800\,000$ IU/ml), wobei die überwiegende Zahl der Patienten therapie-naiv war (ca. 85 %). Demnach erfüllte der weitaus überwiegende Teil der Patienten eines oder mehrere Kriterien, bei denen gemäß Fachinformation von SOF eine Behandlung mit SOF + RBV für 24 Wochen erwogen werden kann [4]. In der Studie ASTRAL-2 stand diese Therapieoption jedoch nicht zur Verfügung. Dies hat einen Einfluss auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie ASTRAL-2 (siehe Abschnitt 2.5.2.2).

Die Zahl der Studien- und Therapieabbrecher lag in beiden Studienarmen unter 2 % und unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Studienarmen.

Tabelle 13 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASTRAL-2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign und die fehlende Option der Behandlung über 24 Wochen mit SOF + RBV ergeben, sind in Abschnitt 2.5.2.2 beschrieben.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.14.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Short Form-36 Health Survey (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 herangezogen hat.

Der pU zieht zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt 4 Instrumente heran. Neben dem oben genannten generischen Fragebogen SF-36 sind dies die Hepatitis C Version des Fragebogens Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-HCV), das Instrument Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) und der Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment (WPAI: Hepatitis C). Diese Instrumente werden in die Nutzenbewertung nur teilweise eingeschlossen. Für den CLDQ-HCV wird die Validität des Instruments aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht abschließend klar. Für den FACIT-F ist die Validität des Instruments für CHC-Patienten vom pU nicht nachgewiesen. Der WPAI: Hepatitis C wird nicht als Instrument zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität angesehen. Ein detaillierter Kommentar befindet sich in Abschnitt 2.14.2.4.3.

Darüber hinaus zieht der pU den Endpunkt schwere UE (Grad ≥ 3) für seine Bewertung heran. Dieser Endpunkt wird abweichend vom pU als nicht relevant angesehen (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Weiterhin weicht die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten spezifischen UE von der Auswahl des pU ab. Der pU lässt auf Basis der häufigen Ereignisse die Endpunkte Fatigue (Ermüdung), Schlaflosigkeit und Anämie, jeweils als bevorzugter Begriff (Preferred Term [PT]), in seine Bewertung eingehen. In die vorliegende Nutzenbewertung wurden hingegen Ermüdung (PT), psychiatrische Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) eingeschlossen. Schlaflosigkeit wird dadurch über die SOC psychiatrische Erkrankungen berücksichtigt. Anämie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, weil die Patientenrelevanz des Endpunkts in der in der Studie gewählten Operationalisierung unklar bleibt. Ein detaillierter Kommentar zur Auswahl spezifischer UE befindet sich in Abschnitt 2.14.2.4.3.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Ermüdung (PT)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
ASTRAL-2	ja	ja ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Daten zum SVR24 liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.
 CHC: chronische Hepatitis C; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Studien- ebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Ermüdung (PT)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)
ASTRAL-2	N	N	H ^a	H ^{b, c}	N	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b
a: Daten zum SVR24 liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. Für den Endpunkt SVR12 wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen, da unklar bleibt, warum der pU Daten zum SVR24 nicht vorlegt, obwohl ihm diese für die Durchführung der Konkordanzanalyse vorliegen mussten. b: offenes Studiendesign c: Anteil fehlender Werte > 10 % CHC: chronische Hepatitis C; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus									

Der Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, der über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12) eingeschlossen wird, wurde als potenziell hoch verzerrt angesehen, da unklar bleibt, warum der pU Daten zum SVR24 nicht vorlegt. Hierfür wäre ein Datenschnitt 10/2015 ausreichend gewesen. Der pU präsentiert darüber hinaus Ergebnisse einer Konkordanzanalyse zwischen SVR12 und SVR24 unter Verwendung von SVR24-Daten, weshalb davon auszugehen ist, dass ihm die Daten zu SVR24 vorliegen (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für das SVR12 als niedrig einstuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität und SUE wurde als niedrig angesehen. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Endpunkte SF-36, Abbruch wegen UE, Ermüdung, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden als potenziell hoch verzerrt angesehen, da es sich um subjektive Endpunkte handelt, die bei offenem Studiendesign generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Zudem lag für den SF-36 der Anteil fehlender Werte über 10 %.

Für den Endpunkt SF-36 geht der pU ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotenzial aus. Er begründet seine Einschätzung jedoch ausschließlich mit dem offenen Studiendesign.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE und das spezifische UE Ermüdung weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft. Die weiteren spezifischen UE (psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) schließt der pU in seine Bewertung nicht ein. Er geht jedoch für alle Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

Einschätzung der Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie ASTRAL-2

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 (siehe nachfolgende Tabelle 16). Insgesamt können daher maximal Anhaltspunkte aus der Studie ASTRAL-2 abgeleitet werden können.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von SOF/VEL mit SOF + RBV bei Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL (12W)		SOF + RBV (12W)		SOF/VEL (12W) vs. SOF + RBV (12W)
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ASTRAL-2					
Mortalität					
Gesamtmortalität	134	2 (1,5)	132	0 (0)	4,93 [0,24; 101,64]; 0,302
Morbidität					
SVR12 ^a	134	133 (99,3)	132	124 (93,9)	1,06 [1,01; 1,11]; 0,018
SVR24 ^{a, b}	134	k. A.	132	k. A.	–
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	134	92 (68,7)	132	101 (76,5)	–
SUE	134	2 (1,5)	132	2 (1,5)	0,99 [0,14; 6,89]; 0,988
Abbruch wegen UE	134	1 (0,7)	132	0 (0)	2,96 [0,12; 71,90]; 0,506
Ermüdung	134	20 (14,9)	132	47 (35,6)	0,42 [0,26; 0,67]; < 0,001
psychiatrische Erkrankungen	134	19 (14,2)	132	38 (28,8)	0,49 [0,30; 0,81]; 0,004 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	134	10 (7,5)	132	21 (15,9)	0,47 [0,23; 0,96]; 0,033 ^c
a: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom b: Daten zum SVR24 liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. c: Effektschätzer, KI und p-Wert (CSZ-Test [16]): eigene Berechnung CHC: chronische Hepatitis C; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus; W: Wochen					

Tabelle 17: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	SOF/VEL (12W)			SOF + RBV (12W)			SOF/VEL (12W) vs. SOF + RBV (12W)
Endpunktkategorie							
Endpunkt	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
ASTRAL-2							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS ^c	97	49,6 (9,5)	1,8 (7,5)	101	48,7 (10,8)	3,6 (7,3)	−1,80 [−3,87; 0,27]; 0,088
körperliche Funktions- fähigkeit	97	80,6 (23,3)	1,9 (19,4)	101	75,6 (27,6)	6,4 (18,0)	n. b.
körperliche Rollenfunktion	97	77,7 (27,3)	3,3 (21,9)	101	77,2 (28,9)	8,8 (20,0)	n. b.
körperliche Schmerzen	97	66,7 (24,7)	7,7 (22,4)	101	67,4 (28,9)	7,6 (20,3)	n. b.
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	97	69,4 (20,4)	1,2 (17,2)	101	71,3 (20,1)	5,5 (16,7)	n. b.
SF-36 MCS ^c	97	51,1 (9,9)	0,2 (8,7)	101	52,6 (9,5)	0,7 (8,0)	−0,50 [−2,83; 1,83]; 0,674
Vitalität	97	60,4 (21,0)	2,8 (21,6)	101	61,3 (23,0)	8,6 (19,3)	n. b.
soziale Funktions- fähigkeit	97	80,9 (23,3)	4,0 (20,8)	101	83,2 (24,7)	3,5 (20,5)	n. b.
emotionale Rollenfunktion	97	85,7 (22,4)	−1,2 (21,5)	101	87,8 (20,3)	0,3 (16,9)	n. b.
psychisches Wohlbefinden	97	75,4 (18,1)	1,2 (14,6)	101	77,0 (18,6)	2,5 (16,3)	n. b.
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							
CHC: chronische Hepatitis C; FU12: Woche 12 nach Therapieende; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; PCS: körperlicher Summenscore; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen							

Aus der Studie ASTRAL-2 können endpunktspezifisch maximal Anhaltspunkte zum Beispiel auf einen Zusatznutzen abgeleitet 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 im Vergleich zu SOF + RBV, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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 liegt der pU keine Daten vor.

Für den Endpunkt SVR12 liegt zudem ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Subgruppenergebnisse als nicht relevant betrachtet und auf Ebene der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von SOF/VEL für den Endpunkt SVR12 ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***SF-36***

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

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich weder für den PCS noch für den MCS 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.

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

Nebenwirkungen***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein höherer oder geringerer Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV ist für den Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt 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 den Endpunkt damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Ermüdung

Für den Endpunkt Ermüdung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist der Endpunkt potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.5.2.2). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV für den Endpunkt Ermüdung.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt nicht als potenziell hoch verzerrt betrachtet und anstelle eines Anhaltspunkts für einen geringeren Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV einen Hinweis ableitet.

Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist der Endpunkt potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.5.2.2). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen.

Der pU berücksichtigt den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen in seiner Bewertung nicht.

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.

Der pU berücksichtigt den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes in seiner Bewertung nicht.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (w / m)
- Ethnie (weiß / andere)
- Zirrhose (kompensierte Zirrhose / keine Zirrhose / keine Angabe)
- 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 Patienten darüber hinaus:

- Ansprechen auf Vortherapie (kein Ansprechen / Rückfall)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU wählt potenziell relevante Effektmodifikatoren mithilfe der gleichen Methodik aus. Allerdings beurteilt er die Fazitrelevanz der Effektmodifikation über die KI der betrachteten Subgruppen. Eine fazitrelevante Effektmodifikation schließt der pU aus, sobald die KI der für ein Merkmal untersuchten Subgruppen überlappen. Dieser Methodik wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	SOF/VEL (12W)		SOF + RBV (12W)		SOF/VEL (12W) vs. SOF + RBV (12W)	
Endpunktkategorie						
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Merkmal						
Subgruppe						
ASTRAL-2						
Morbidität						
SVR12						
Geschlecht						
Frauen	48	48 (100)	60	59 (98,3)	1,01 [0,97; 1,07]	0,558
Männer	86	85 (98,8)	72	65 (90,3)	1,09 [1,01; 1,19]	0,025
					Interaktion:	0,053 ^a
Nebenwirkungen						
Ermüdung						
Alter						
< 65 Jahre	106	17 (16,0)	110	32 (29,1)	0,55 [0,33; 0,93]	0,026
≥ 65 Jahre	28	3 (10,7)	22	15 (68,2)	0,16 [0,05; 0,48]	0,001
					Interaktion:	0,043 ^a
Vorbehandlung						
nicht vorbehandelt	115	14 (12,2)	112	38 (33,9)	0,36 [0,21; 0,62]	< 0,001
vorbehandelt	19	6 (31,6)	20	9 (45,0)	0,70 [0,31; 1,59]	0,397
					Interaktion:	0,179 ^a
a: Cochrans Q-Test						
CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen						

Morbidität

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

Für den Endpunkt SVR12 liegt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Da lediglich ein Hinweis auf eine Interaktion vorliegt, wird bei der Interpretation der Ergebnisse das Ergebnis der Gesamtpopulation (statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL) berücksichtigt.

Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Durch den Hinweis auf Interaktion bei gleicher Effektrichtung wie in der Gesamtpopulation wird bei der Ergebnisinterpretation zwar davon ausgegangen, dass in der

Subgruppe der Frauen dennoch ein Effekt vorliegt. Die Ergebnissicherheit in der Subgruppe wird in solchen Fällen im Vergleich zur Gesamtpopulation dennoch herabgestuft. Aufgrund der reduzierten Aussagesicherheit für diesen Endpunkt ist jedoch bereits in der Gesamtpopulation maximal die Ableitung von einem Anhaltspunkt möglich (siehe Abschnitt 2.5.2.2). Insgesamt ergibt sich daher für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV.

Für Männer zeigt sich (wie in der Gesamtpopulation) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Subgruppenergebnisse aufgrund der Überlappung der KI der Effekte in den Subgruppen als nicht relevant betrachtet.

Für den Endpunkt SVR24 legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Ermüdung

Für den Endpunkt Ermüdung liegen ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Alter und ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Vorbehandlung vor.

Da keine Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen vorliegen, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Hinzu kommt, dass die Effektrichtung der Ergebnisse für alle Subgruppen der der Gesamtpopulation entspricht. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für den Endpunkt Ermüdung daher für die Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.5.2.3).

Diese Einschätzung stimmt abgesehen von der Begründung, dass die Subgruppenergebnisse aufgrund der Überlappung der KI der Effekte nicht relevant sind, mit der Einschätzung des pU überein.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

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.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.5.2 präsentierte Datenlage ergibt für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das Surrogat SVR12) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für das SVR12 gibt es für Männer einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, während für Frauen kein Zusatznutzen belegt ist. Außerdem liegen für die Gesamtpopulation Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden für die Endpunkte Ermüdung und psychiatrische Erkrankungen vor. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

Das SVR12 wurde als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen zugeordnet. Die Endpunkte Ermüdung, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da in der Studie ASTRAL-2 insgesamt nur vereinzelte beziehungsweise keine SUE innerhalb dieser Endpunkte aufgetreten sind (siehe Tabelle 43).

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe		SOF/VEL vs. SOF + RBV Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität			
Gesamt mortalität		1,5 % vs. 0 % RR: 4,93 [0,24; 101,64] p = 0,302	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR12		99,3 % vs. 93,9 % RR: 1,06 [1,01; 1,11] p = 0,018	
Geschlecht	Frauen	100 % vs. 98,3 % RR: 1,01 [0,97; 1,07] p = 0,558	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	Männer	98,8 % vs. 90,3 % RR: 1,09 [1,01; 1,19] p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	SOF/VEL vs. SOF + RBV Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS	MD: -1,80 [-3,87; 0,27] ^c p = 0,088	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36 MCS	MD: -0,50 [-2,83; 1,83] ^c p = 0,674	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	1,5 % vs. 1,5 % RR: 0,99 [0,14; 6,89] p = 0,988	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	0,7 % vs. 0 % RR: 2,96 [0,12; 71,90] p = 0,506	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Ermüdung	14,9 % vs. 35,6 % RR: 0,42 [0,26; 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
psychiatrische Erkrankungen	14,2 % vs. 28,8 % RR: 0,49 [0,30; 0,81] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7,5 % vs. 15,9 % RR: 0,47 [0,23; 0,96] p = 0,033	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,9 < KI ₀ < 1 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^d
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c: positiver Effektschätzer bedeutet Vorteil für die Intervention d: Ein geringerer Nutzen oder Zusatznutzen ist nicht belegt, da die Effektgröße nur geringfügig ist. CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: körperlicher Summenscore; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus		

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV (Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität – schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR12 ▫ Männer Anhaltspunkt für Zusatznutzen: Ausmaß: nicht quantifizierbar	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Ermüdung Anhaltspunkt für geringeren Schaden; Ausmaß: beträchtlich ▪ psychiatrische Erkrankungen Anhaltspunkt für geringeren Schaden; Ausmaß: gering	-
CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; VEL: Velpatasvir	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für SOF/VEL. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen liegt für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens konnte jedoch nicht quantifiziert werden, da der Endpunkt über das Surrogat SVR12 berücksichtigt wurde. Außerdem liegen für die Gesamtpopulation Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden für 2 Endpunkte zu nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen vor, mit dem Ausmaß beträchtlich für Ermüdung und dem Ausmaß gering für psychiatrische Erkrankungen.

Da der Effekt auf das Surrogat SVR12 sich nur für Männer zeigt und darüber hinaus nicht groß genug ist, um die Gesamtaussage zu bestimmen, wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen maßgeblich durch den Endpunkt Ermüdung bestimmt. Insgesamt gibt es daher für Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^a
a: 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		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von SOF/VEL ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

ASTRAL-2

Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med 2015; 373(27): 2608-2617.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks with sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks in subjects with chronic genotype 2 HCV infection: study GS-US-342-1139 (ASTRAL-2); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks with sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks in subjects with chronic genotype 2 HCV infection: study GS-US-342-1139 (ASTRAL-2); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead Sciences. Comparison of sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks with sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks in adults with chronic genotype 2 HCV infection (ASTRAL-2): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.04.2016 [Zugriff: 29.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220998>.

2.6 Fragestellung 3: CHC Genotyp 3, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.6.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 22: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GS-US-342-1140 (ASTRAL-3 ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in der Nutzenbewertung mit dieser Kurzbezeichnung genannt. CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus			

Abschnitt 2.6.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.6.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 23 und Tabelle 24 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ASTRAL-3	RCT (stratifiziert nach Zirrhosestatus und Vorbehandlung), offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene ^b Erwachsene mit CHC Genotyp 3, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^c	SOF/VEL (12W) (N = 278) SOF + RBV (24W) (N = 280)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 oder 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	76 Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Kanada, Neuseeland, USA 07/2014–12/2015 Datenschnitt für Interimsanalyse für SVR12: 11.09.2015 ^e	primär: SVR12 sekundär: SVR24 ^f , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten (verfügbaren) Endpunkten. b: vorangegangenes Therapieversagen einer interferonhaltigen Therapie mit oder ohne RBV c: Etwa 20 % der Studienpopulation konnten therapieerfahren sein, und etwa 20 % der Studienpopulation konnten eine kompensierte Zirrhose haben. d: Bei HCV-RNA $\geq$ LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende oder bestätigtem Rückfall zu einem späterem Zeitpunkt erfolgte keine weitere Nachbeobachtung bis 24 Wochen. e: Laut Angaben des pU im Dossier lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lediglich ein Interimsstudienbericht vom 08.10.2015 und kein finaler Studienbericht vor. f: Daten zu SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut pU noch nicht verfügbar CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis-C-Virus; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification); N: Anzahl randomisierter Patienten; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus; W: Wochen						

Tabelle 24: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Intervention	Vergleich
ASTRAL-3	SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen Dosisanpassung nicht erlaubt	SOF 400 mg 1-mal täglich, oral + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen, oral, (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg), für 24 Wochen Dosisanpassung von SOF nicht erlaubt; Dosisanpassungen von RBV gemäß Zulassung von SOF waren erlaubt, bei Abbruch der RBV Therapie musste auch SOF abgebrochen werden.
Vor- und Begleitmedikation: Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: ▪ systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) ▪ blutzellenstimulierende Wirkstoffe ▪ Medikamente oder pflanzliche Mittel, welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können (z. B. p-Glycoprotein-Inhibitoren, Johanniskraut) ▪ Antazida (Protonenpumpeninhibitoren), Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin), Antimikotika (Rifabutin, Rifapentine, Rifampin)		
CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus		

Bei der eingeschlossenen Studie ASTRAL-3 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 Interventionsarm 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. Dosierung und Art der Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe entsprachen jeweils der Zulassung [4,5]. Gemäß Fachinformationen kontraindizierte Arzneimittel waren in der Studie als Begleitmedikation nicht erlaubt.

Bei Patienten mit CHC Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose kann gemäß Zulassung von SOF/VEL die zusätzliche Gabe von RBV erwogen werden [5]. 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.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer für den Endpunkt SVR richtete sich nach dem Nachweis der HCV-RNA 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Patienten, bei denen die HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende unter der Nachweisgrenze lag, wurden bis zu Woche 24 nachbeobachtet. Patienten mit Nachweis von HCV-RNA zu diesem Zeitpunkt wurden hingegen ab der Woche 12 nach Therapieende nicht weiter nachbeobachtet. Auch Patienten, bei denen ein Rückfall zwischen Woche 12 und 24 nach Behandlungsende nachgewiesen wurde, wurden für das SVR nicht weiter nachbeobachtet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde maximal 24 Wochen nach Behandlungsende erhoben. UE wurden in der Studie für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Gemäß Angaben des pU lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lediglich ein Interimsstudienbericht vom 08.10.2015 vor. In diesen sind Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt 12 Wochen nach dem Therapieende eingegangen. Die Ergebnisse zum Nachbeobachtungszeitpunkt 24 Wochen nach dem Therapieende stehen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Verfügung, obwohl hierfür ein Datenschnitt 12/2015 ausreichend gewesen wäre.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in der Studie

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für SOF/VEL beziehungsweise SOF + RBV. Patienten im Interventionsarm (SOF/VEL) wurden demnach 12 Wochen behandelt, während Patienten im Vergleichsarm (SOF + RBV) 24 Wochen behandelt wurden.

Trotz der jeweils unterschiedlichen Behandlungszeiten in Interventions- und Vergleichsarm der Studie ist eine valide Interpretation der Ergebnisse für den Endpunkt SVR gegeben, da von der Dauerhaftigkeit des SVR über diesen Zeitraum hinaus ausgegangen wird. Die Ergebnisse für SVR12 sind allerdings mit einer Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Die Interpretation der Ergebnisse für UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der unterschiedlichen Vorgaben zur Behandlungsdauer dagegen erschwert.

So wurden UE in der Studie für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergeben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer Differenz von 12 Wochen. Das hat zur Folge, dass Effektschätzungen für UE (inklusive über UE erhobene Mortalität) auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen. Eine für die Effektschätzung notwendige zeitadjustierte Analyse liefert der pU in seinem Dossier nicht. Die Daten zu UE sind abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UE aufgrund der Unterschiede in der Beobachtungsdauer insgesamt nicht abschließend interpretierbar. Infolge

dessen wird in der Gesamtschau der Nebenwirkungen keine abschließende quantitative Aussage zum Schaden von SOF/VEL getroffen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind über naive Proportionen geschätzte RR trotz unterschiedlicher Beobachtungsdauern interpretierbar, da das Ereignis (Therapieabbruch) abweichend von den anderen Endpunkten ausschließlich während der geplant begrenzten Behandlungsdauer auftreten kann.

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der Studie maximal 24 Wochen nach Behandlungsende erhoben wurde, ergeben sich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer Differenz von 12 Wochen. Für die Nutzenbewertung legt der pU keine verwertbare Auswertung mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Zeiträumen (Behandlung plus Nachbeobachtung) vor (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3). Ergänzend wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn bis Behandlungsende dargestellt.

Tabelle 25 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie Charakteristika Kategorie	SOF/VEL (12W)	SOF + RBV (24W)
ASTRAL-3	N = 277	N = 275
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (10)	50 (10)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	37 / 63
Ethnie, n (%)		
weiß	250 (90,3)	239 (86,9)
schwarz	3 (1,1)	1 (0,4)
asiatisch	23 (8,3)	29 (10,5)
andere / unbekannt	1 (0,4) ^a	6 (2,2) ^a
HCV-Subgenotyp, n (%)		
GT 3 (nicht näher bestimmt)	9 (3,2)	18 (6,5)
GT 3a	265 (95,7)	250 (90,9)
GT 3b	2 (0,7)	5 (1,8)
GT 3h	0 (0)	2 (0,7)
GT 3k	1 (0,4)	0 (0)
Zirrhose, n (%)		
kompensierte Zirrhose	80 (28,9)	83 (30,2)
keine Zirrhose	197 (71,1)	187 (68,0)
keine Angabe	0 (0)	5 (1,8)
IL28B-Genotyp, n (%)		
CC	105 (37,9)	111 (40,4)
Non-CC	172 (62,1)	164 (59,6)
CT	148 (86,0 ^a)	133 (81,1 ^a)
TT	24 (14,0 ^a)	31 (18,9 ^a)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 800 000	86 (31,0)	81 (29,5)
≥ 800 000	191 (69,0)	194 (70,5)
Vorbehandlung, n (%)		
nicht vorbehandelt	206 (74,4)	204 (74,2)
vorbehandelt	71 (25,6)	71 (25,8)
Vorbehandlung mit:		
PEG / RBV	64 (90,1)	65 (91,5)
andere Therapien	7 (9,9 ^a)	6 (8,5 ^a)
Ansprechen auf Vortherapie		
kein Ansprechen	20 (28,2)	24 (33,8)
Rückfall	51 (71,8)	47 (66,2)
Therapieabbruch, n (%)	2 (0,7)	21 (7,6)
Studienabbruch, n (%)	2 (0,7)	18 (6,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV (Fortsetzung)

a: eigene Berechnung
CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IL28B: Interleukin-28B;
IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter und behandelter Patienten; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; w: weiblich; W: Wochen

Die Patienten der Studie ASTRAL-3 waren im Mittel etwa 50 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis betrug in Interventions- und Vergleichsarm jeweils ca. 40 % Frauen zu 60 % Männer. In beide Studienarme wurden mehr als 86 % Patienten mit heller Hautfarbe eingeschlossen.

Der in der Studie vorherrschende Subgenotyp war Genotyp 3a, der bei mehr als 90 % der Patienten im Vergleichsarm und mehr als 95 % der Patienten im Interventionsarm vorlag. Patienten mit kompensierter Zirrhose waren in beiden Studienarmen mit ca. 30 % vertreten. Etwa 60 % der Studienteilnehmer hatten den IL28B-Genotyp Non-CC. Die HCV-RNA Viruslast war zu Studienbeginn in beiden Studienarmen bei etwa 70 % der Patienten hoch ($\geq 800\,000$ IU/ml). Therapieerfahrene Patienten waren mit etwa 25 % gleichmäßig auf Interventions- und Vergleichsarm verteilt.

Die Zahl der Studien- und Therapieabbrecher lag im Interventionsarm unter 1 %, während im Vergleichsarm ca. 8 % der Patienten die Behandlung und ca. 7 % die Teilnahme an der Studie abgebrochen haben.

Tabelle 26 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ASTRAL-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.6.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.14.2.4.3):

- 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 herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Der pU zieht zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt 4 Instrumente heran. Neben dem oben genannten generischen Fragebogen SF-36 sind dies der Fragebogen CLDQ-HCV, das Instrument FACIT-F und der Fragebogen WPAI: Hepatitis C. Diese Instrumente werden in die Nutzenbewertung nur teilweise eingeschlossen. Für den CLDQ-HCV wird die Validität des Instruments aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht abschließend klar. Für den FACIT-F ist die Validität des Instruments für CHC-Patienten vom pU nicht nachgewiesen. Der WPAI: Hepatitis C wird nicht als Instrument zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität angesehen. Ein detaillierter Kommentar befindet sich in Abschnitt 2.14.2.4.3. Für den SF-36 legt der pU keine verwertbare Auswertung mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Zeiträumen (Behandlung plus Nachbeobachtung) vor (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Studienbeginn bis Behandlungsende lediglich ergänzend dargestellt.

Zudem zieht der pU den Endpunkt schwere UE (Grad ≥ 3) in seiner Bewertung heran. Dieser Endpunkt wird abweichend vom pU als nicht relevant angesehen (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden darüber hinaus abweichend vom pU keine spezifischen UE eingeschlossen, da aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern für Intervention und zweckmäßige Vergleichstherapie keine umfassende Identifizierung der relevanten spezifischen UE von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV möglich war. Der pU lässt dagegen auf Basis der häufigen Ereignisse die Endpunkte trockene Haut und Anämie (jeweils als PT), in seine Bewertung eingehen. (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Tabelle 27 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 27: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Endpunkte					
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE
ASTRAL-3	– ^a	ja ^b	– ^a	– ^a	ja	– ^a
a: Daten sind wegen unterschiedlicher Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm nicht sinnvoll auswertbar. Adäquate Analysen liefert der pU im Dossier nicht. b: Daten zum SVR24 liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus						

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 28 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 28: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Studieebene	Endpunkte					
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR24)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUE	Abbruch wegen UE	Spezifische UE
ASTRAL-3	N	– ^a	H ^b	– ^a	– ^a	H ^c	– ^a
a: Daten sind wegen unterschiedlicher Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm nicht sinnvoll auswertbar. Adäquate Analysen liefert der pU im Dossier nicht. b: Daten zum SVR24 liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. c: offenes Studiendesign CHC: chronische Hepatitis C; H: hoch; N: niedrig; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus							

Der Endpunkt hepatozelluläres Karzinom, der über das Surrogat dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12) eingeschlossen wird, wurde als potenziell hoch verzerrt angesehen, da Daten zum SVR24 nicht vorliegen. Außerdem bleibt unklar, warum der pU für die Studie ASTRAL-3 im Gegensatz zur Studie ASTRAL-2 keine Konkordanzanalyse vorlegt (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für das SVR12 als niedrig einstuft.

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 (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3). Abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UE sind die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU keine verwertbaren Daten zu einem vergleichbaren Zeitraum vor. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUE und SF-36 wurde daher auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet. Eine umfassende Auswahl von weiteren spezifischen UE ist aus diesem Grund ebenfalls nicht möglich, sodass auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet wurde. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die genannten Endpunkte als potenziell hoch verzerrt ansieht.

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird als potenziell hoch verzerrt angesehen, da es sich um einen subjektiven Endpunkt handelt, der bei offenem Studiendesign generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen ist. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

2.6.2.3 Ergebnisse

Tabelle 29 und Tabelle 30 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von SOF/VEL mit SOF + RBV bei Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL (12W)		SOF + RBV (24W)		SOF/VEL (12W) vs. SOF + RBV (24W)
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
ASTRAL-3					
Mortalität					
Gesamtmortalität	277	0 (0)	275	3 (1,1)	n. b.
Morbidität					
SVR12 ^a	277	264 (95,3)	275	221 (80,4)	1,19 [1,11; 1,26]; < 0,001 ^b
SVR24 ^{a, c}	277	k. A.	275	k. A.	–
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	277	245 (88,4)	275	260 (94,5)	–
SUE	277	6 (2,2)	275	15 (5,5)	n. b.
Abbruch wegen UE	277	0 (0)	275	9 (3,3)	0,05 [0,00; 0,89]; 0,042
a: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom b: Patienten, die ihre Therapie aus anderen Gründen als virologischem Versagen abgebrochen haben, wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der alle 20 Patienten der Kontrollgruppe, die nicht aufgrund virologischen Versagens abgebrochen haben, als Responder gewertet wurden (Worst-Case-Analyse), lieferte immer noch ein signifikantes Ergebnis: RR [95 %-KI] = 1,09 [1,03; 1,15] p = 0,001 (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16]). c: Daten zum SVR24 liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. CHC: chronische Hepatitis C; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechnet; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus; W: Wochen					

Tabelle 30: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL (12W)			SOF + RBV (24W)			SOF/VEL (12W) vs. SOF + RBV (24W)
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Behandlungs- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Behandlungs- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
ASTRAL-3							
Ergänzend: gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)^b							
SF-36 PCS ^c	220	51,2 (9,3)	1,3 (6,0)	215	50,2 (8,9)	0,1 (7,4)	1,20 [-0,07; 2,47]; 0,063
körperliche Funktions- fähigkeit	220	82,8 (22,4)	1,9 (15,0)	215	81,5 (22,9)	-2,2 (19,9)	n. b.
körperliche Rollenfunktion	220	76,6 (28,2)	2,7 (19,7)	215	75,6 (26,3)	-4,9 (25,2)	n. b.
körperliche Schmerzen	220	73,6 (26,4)	3,2 (20,6)	215	72,2 (25,7)	1,1 (23,4)	n. b.
allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	220	64,8 (21,2)	6,6 (16,4)	215	61,3 (21,0)	3,2 (18,0)	n. b.
SF-36 MCS ^c	220	47,1 (10,8)	1,6 (8,4)	215	47,5 (10,6)	-1,3 (10,8)	2,90 [1,08; 4,72]; 0,002 Hedges' g: 0,30 [0,11; 0,49]
Vitalität	220	54,7 (23,4)	5,2 (19,8)	215	55,1 (22,1)	-0,8 (22,2)	n. b.
soziale Funktions- fähigkeit	220	76,6 (25,2)	2,4 (23,2)	215	77,6 (24,1)	-3,5 (25,5)	n. b.
emotionale Rollenfunktion	220	79,6 (25,0)	2,2 (18,7)	215	79,5 (25,1)	-3,2 (26,6)	n. b.
psychisches Wohlbefinden	220	70,0 (20,1)	3,3 (16,0)	215	69,8 (19,1)	-2,2 (18,8)	n. b.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: SOF/VEL: Änderung von Studienbeginn zum Behandlungsende (Woche 12); SOF + RBV: Änderung von Studienbeginn zum Behandlungsende (Woche 24) c: positiver Effektschätzer bedeutet Vorteil für die Intervention CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; PCS: körperlicher Summenscore; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen							

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

Mortalität

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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. Der Anteil besagter Patienten unterscheidet sich zwischen den Gruppen deutlich (Interventionsarm 0,4 %, Vergleichsarm 7,3 %). Durch dieses Vorgehen kann die Responderrate im Vergleichsarm deutlich unterschätzt sein. 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen von SOF/VEL ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für den SF-36 legt der pU keine verwertbare Auswertung mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Zeiträumen (Behandlung plus Nachbeobachtung) vor (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

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.

Wie in Abschnitt 2.6.2.2 beschrieben, erlauben die verfügbaren Daten keine quantitative Aussage für diesen Endpunkt.

Diese Einschätzung stimmt zwar mit der des pU überein, der pU nimmt jedoch eine quantitative Bewertung vor.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL gegenüber SOF + RBV. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist der Endpunkt potenziell hoch verzerrt (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt nicht als potenziell hoch verzerrt betrachtet und anstelle eines Anhaltspunkts für einen geringeren Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV einen Hinweis ableitet.

Spezifische UE

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

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die spezifischen UE trockene Haut und Anämie jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von SOF/VEL ableitet.

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / $\geq$ 65 Jahre)
- Geschlecht (w / m)
- Ethnie (weiß / andere)
- Zirrhose (kompensierte Zirrhose / keine Zirrhose / keine Angabe)
- 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 Patienten darüber hinaus:

- Ansprechen auf Vortherapie (kein Ansprechen / Rückfall)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU wählt potenziell relevante Effektmodifikatoren mithilfe der gleichen Methodik aus. Allerdings beurteilt er die Fazitrelevanz der Effektmodifikation über die KI der betrachteten Subgruppen. Eine fazitrelevante Effektmodifikation schließt der pU aus, sobald die KI der für ein Merkmal untersuchten Subgruppen überlappen. Dieser Methodik wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Tabelle 31: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	SOF/VEL (12W)		SOF + RBV (24W)		SOF/VEL (12W) vs. SOF + RBV (24W)	
Endpunktkategorie						
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Merkmal						
Subgruppe						
ASTRAL-3						
Morbidität						
SVR12						
Geschlecht						
Frauen	107	105 (98,1)	101	89 (88,1)	1,11 [1,03; 1,20]	0,006
Männer	170	159 (93,5)	174	132 (75,9)	1,23 [1,12; 1,35]	< 0,001
					Interaktion:	0,074 ^a
Zirrhose						
kompensierte Zirrhose	80	73 (91,2)	83	55 (66,3)	1,38 [1,16; 1,63]	< 0,001
keine Zirrhose	197	191 (97)	187	163 (87,2)	1,11 [1,05; 1,18]	< 0,001
keine Angabe	0	0 (0)	5	3 (60,0)	n. b.	n. b.
					Interaktion:	0,010 ^a
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn						
< 800 000 IU/ml	86	85 (98,8)	81	72 (88,9)	1,11 [1,03; 1,20]	0,010
≥ 800 000 IU/ml	191	179 (93,7)	194	149 (76,8)	1,22 [1,12; 1,33]	< 0,001
					Interaktion:	0,093 ^a
Vorbehandlung						
nicht vorbehandelt	206	200 (97,1)	204	176 (86,3)	1,13 [1,06; 1,19]	< 0,001
vorbehandelt	71	64 (90,1)	71	45 (63,4)	1,42 [1,17; 1,72]	< 0,001
					Interaktion:	0,012 ^a
Ethnie						
weiß	250	238 (95,2)	239	187 (78,2)	1,22 [1,13; 1,31]	< 0,001
andere	27	26 (96,3) ^c	35	33 (94,3) ^c	1,02 [0,91; 1,14] ^c	0,755 ^b
					Interaktion:	0,005 ^c
a: Cochrans Q-Test						
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16])						
c: eigene Berechnung						
CHC: chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen						

Morbidität***Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12 und SVR 24) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom***

Für den Endpunkt SVR12 liegen Belege für eine Effektmodifikation für die Merkmale Zirrhose, Vorbehandlung und Ethnie sowie Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn vor.

Da keine Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen vorliegen, lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Zudem entsprechen die Ergebnisse für alle Subgruppen abgesehen von einer Subgruppe nach Ethnie hinsichtlich Effektrichtung und statistischer Signifikanz den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Die einzige Subgruppe, für die sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, umfasst Patienten, die keine weiße Hautfarbe haben und nicht der maßgeblichen Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext entsprechen. Der Anteil dieser Patientengruppe an der Gesamtpopulation der Studie liegt bei unter 15 % (siehe Tabelle 25). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.6.2.3).

Diese Einschätzung stimmt abgesehen von der Begründung, dass die Subgruppenergebnisse aufgrund der Überlappung der KI der Effekte nicht relevant sind, mit der Einschätzung des pU überein.

Für den Endpunkt SVR24 legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten vor.

2.6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

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.

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.6.2 präsentierte Datenlage ergibt für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das Surrogat SVR12) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Außerdem liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt Abbruch wegen UE vor. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 32).

Das SVR12 wurde als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder

Folgekomplikationen zugeordnet. Der Endpunkt Abbruch wegen UE wurde der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Abbrüche überwiegend durch schwerwiegende Ereignisse bedingt sind.

Tabelle 32: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	SOF/VEL vs. SOF + RBV Ereignisanteil bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 1,1 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR12	95,3 % vs. 80,4 % RR: 1,19 [1,11; 1,26] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten vorhanden		
Nebenwirkungen		
SUE	2,2 % vs. 5,5 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	0 % vs. 3,3 % RR: 0,05 [0,00; 0,89] p = 0,042 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
spezifische UE	umfassende Auswahl und quantitative Bewertung nicht möglich	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) CHC: chronische Hepatitis C; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: körperlicher Summenscore; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus		

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 33 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 33: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV (Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose)

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidity – schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR12 Anhaltspunkt für Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Abbruch wegen UE Anhaltspunkt für geringeren Schaden; Ausmaß: gering	-
CHC: chronische Hepatitis C; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für SOF/VEL. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen liegt für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens konnte jedoch nicht quantifiziert werden, da der Endpunkt über das Surrogat SVR12 berücksichtigt wurde.

Zum Schaden von SOF/VEL im Vergleich zu SOF + RBV war nur für den Endpunkt Abbruch wegen UE eine quantitative Aussage möglich. Für diesen Endpunkt liegt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß gering vor. Die verfügbaren Daten erlauben für weitere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen keine quantitativen Aussagen. Eine Abschwächung der positiven Effekte von SOF/VEL aus diesem Grund erscheint jedoch nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 34 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 34: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

Indikation	Zweckmäßige Vergleichs- therapie des G-BA	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^a .
a: 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		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von SOF/VEL ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

ASTRAL-3

Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. N Engl J Med 2015; 373(27): 2608-2617.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks with sofosbuvir and ribavirin for 24 weeks in subjects with chronic genotype 3 HCV infection: study GS-US-342-1140 (ASTRAL-3); interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

Gilead. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks with sofosbuvir and ribavirin for 24 weeks in subjects with chronic genotype 3 HCV infection: study GS-US-342-1140 (ASTRAL-3); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead Sciences. A phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks with sofosbuvir and ribavirin for 24 weeks in subjects with chronic genotype 3 hcv infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.07.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001682-27.

Gilead Sciences. Comparison of sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks with sofosbuvir and ribavirin for 24 weeks in adults with chronic genotype 3 HCV infection (ASTRAL-3): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.12.2015 [Zugriff: 29.07.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02201953>.

2.7 Fragestellung 4.1: CHC Genotyp 4, Patienten ohne Zirrhose

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suchen in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 18.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose identifiziert.

Da der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien identifiziert und Brückenkomparatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten, recherchiert er nach weiteren Untersuchungen für einen nicht adjustierten historischen Vergleich. Zunächst recherchiert der pU nach Studien mit der Vergleichstherapie LDV/SOF. Da durch diese Recherche laut pU keine relevanten Studien mit LDV/SOF identifiziert wurden, führt er eine Recherche für die alternative Vergleichstherapie OBV/PTV/R + RBV durch.

Tabelle 35 zeigt die vom pU in seinen nicht adjustierten historischen Vergleich eingeschlossenen Studien.

Tabelle 35: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit SOF/VEL			
GS-US-342-1138 (ASTRAL-1 ^b)	ja	ja	nein
GS-US-342-0102	ja	ja	nein
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie OBV/PTV/R + RBV			
PEARL-1 Substudie 1	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in der Nutzenbewertung mit dieser Kurzbezeichnung genannt. CHC: chronische Hepatitis C; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus			

Zu SOF/VEL identifiziert der pU 2 RCT: ASTRAL-1 [6] und GS-US-342-0102 [7]. Zur Vergleichstherapie OBV/PTV/R + RBV identifiziert der pU eine RCT PEARL-1 Substudie 1 [19]. Für den nicht adjustierten historischen Vergleich schließt der pU für SOF/VEL und OBV/PTV/R + RBV jeweils Teilpopulationen aus einzelnen Armen dieser Studien ein, nämlich Patienten mit Genotyp 4 ohne Zirrhose.

In den vom pU berücksichtigten Studienarmen wurden sowohl SOF/VEL als auch OBV/PTV/R + RBV zulassungsgemäß über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht [5,20].

Zu SOF/VEL schließt der pU insgesamt 96 Patienten und zu OBV/PTV/R + RBV 91 Patienten in seinen Vergleich ein.

Tabelle 52 und Tabelle 53 in Anhang B.3 beschreiben die 3 Studien, die der pU in den nicht adjustierten historischen Vergleich einschließt.

Aus dem vom pU vorgelegten historischen Vergleich lässt sich kein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu OBV/PTV/R + RBV ableiten. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) möglich. Ein solcher Effekt wird für keinen der vom pU ausgewerteten relevanten Endpunkte (Mortalität, SVR12, SUE und Abbruch wegen UE) erreicht. Für alle Endpunkte zeigen sich viel mehr keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auf Basis des vom pU vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleichs kann kein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose kein Beleg für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.8 Fragestellung 4.2: CHC Genotyp 4, Patienten mit kompensierter Zirrhose

2.8.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose identifiziert.

Da der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien identifiziert und Brückenkompaktoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten, recherchiert er nach weiteren Untersuchungen für einen nicht adjustierten historischen Vergleich. Für die Intervention SOF/VEL legt der pU die Ergebnisse einer Teilpopulation eines Studienarms der RCT ASTRAL-1 [6] (n = 27) vor. Zur Vergleichstherapie LDV/SOF identifiziert der pU keine relevanten RCT. Insgesamt legt der pU somit keine vergleichenden Daten vor.

Er beschreibt in Abschnitt 4.4 des Dossiers dennoch, dass ein Zusatznutzen für diese Fragestellung auch ohne direkt oder indirekt vergleichende Evidenz gezeigt werden könne. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen ergäbe sich aus der verkürzten Behandlungsdauer von SOF/VEL (12 Wochen) im Vergleich zu LDV/SOF (24 Wochen), die zum einen für SVR12 einen Vorteil biete und zum anderen zu einer relevanten Vermeidung von UE führe.

Der Annahme des pU, dass SOF/VEL einen Vorteil für SVR12 hat und zu einer relevanten Vermeidung von UE im Vergleich zu LDV/SOF führt, wird ohne zugrunde liegende Evidenz zur Vergleichstherapie nicht gefolgt. Aus einer verkürzten Behandlungsdauer allein (ohne eine Aufbereitung von Daten zu SVR12 und Nebenwirkungsraten unter der

Vergleichstherapie LDV/SOF) kann nicht per se von einem Zusatznutzen von SOF/VEL ausgegangen werden (siehe auch Abschnitt 2.14.2.8.2). Insgesamt ist der Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu LDV/SOF für Patienten mit CHC Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose nicht belegt.

2.8.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.8.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

2.9 Fragestellung 5: CHC Genotyp 5, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

2.9.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose identifiziert.

Da der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien identifiziert und Brückenkompatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten, recherchiert er nach weiteren Untersuchungen für einen nicht adjustierten historischen Vergleich. Für die Intervention SOF/VEL legt der pU die Ergebnisse einer Teilpopulation eines Studienarms der RCT ASTRAL-1 [6] (n = 35) vor. Zur Vergleichstherapie Peginterferon alfa plus Ribavirin (PEG + RBV) identifiziert der pU eine potenziell relevante RCT (Berg et al. [21]). Aufgrund der geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der Studie (n = 2) verzichtet der pU sinnvollerweise auf die Berechnung von Effektschätzern. Insgesamt legt der pU damit keine vergleichenden Daten für die Fragestellung 5 vor.

In Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zitiert der pU dennoch beispielhafte Evidenz aus Meta-Analysen zu SVR-Raten nach Behandlung mit PEG + RBV bei Patienten mit CHC Genotyp 5 [22,23]. Die Meta-Analysen schlossen auch nicht randomisierte Studien ein. Aus der Gegenüberstellung dieser Daten mit den Ergebnissen der Studie ASTRAL-1 leitet der pU einen dramatischen Effekt für das SVR für SOF/VEL im Vergleich zu PEG + RBV ab. Des Weiteren sieht der pU aufgrund der Verkürzung der Therapiedauer (12 Wochen versus

48 Wochen) einen erheblichen Zusatznutzen für SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Die vom pU zitierten Daten aus der Literatur zu PEG + RBV sind nicht systematisch recherchiert und bewertet. Die Vollständigkeit der Vergleichsdaten ist damit unklar (siehe Abschnitt 2.14.2.8.2). Darüber hinaus sind in der Studie ASTRAL-1 die Patienten mit Genotyp 5 nicht randomisiert eingeschlossen worden. Damit entspricht die relevante Teilpopulation der Studie ASTRAL-1 nicht den eigenen Einschlusskriterien für die weiteren Untersuchungen des pU. Folglich sind die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen für diese Fragestellung für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Insgesamt ist der Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose nicht belegt.

2.9.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.9.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der aufgrund eines dramatischen Effekts hinsichtlich des SVR und der kürzeren Behandlungsdauer von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.10 Fragestellung 6: CHC Genotyp 6, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

2.10.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose identifiziert.

Da der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien identifiziert und Brückenkompatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten, recherchiert er nach weiteren Untersuchungen für einen nicht adjustierten historischen Vergleich. Für die Intervention SOF/VEL legt der pU die Ergebnisse jeweils einer Teilpopulation eines Studienarms der RCT ASTRAL-1 [6] (n = 41) und GS-US-342-0102 [7] (n = 5) vor. Zur Vergleichstherapie PEG + RBV identifiziert der pU keine relevanten RCT. Insgesamt legt er somit keine vergleichenden Daten vor.

In Abschnitt 4.4.2 des Dossiers zitiert der pU dennoch beispielhafte Evidenz aus einer Meta-Analyse zu SVR-Raten nach Behandlung mit PEG + RBV bei Patienten mit CHC Genotyp 6 [24]. Die Meta-Analyse schloss auch nicht randomisierte Studien ein. Aus der Gegenüberstellung dieser Daten mit den Ergebnissen der Studien ASTRAL-1 und GS-US-342-0102 leitet er einen dramatischen Effekt für das SVR für SOF/VEL im Vergleich zu PEG + RBV ab. Des Weiteren sieht der pU aufgrund der Verkürzung der Therapiedauer (12 Wochen versus 48 Wochen) einen erheblichen Zusatznutzen für SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Die vom pU zitierten Daten aus der Literatur zu PEG + RBV sind nicht systematisch recherchiert und bewertet. Die Vollständigkeit der Vergleichsdaten ist damit unklar (siehe Abschnitt 2.14.2.8.2). Folglich sind die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen für diese Fragestellung für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Insgesamt ist der Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose nicht belegt.

Dessen ungeachtet ist anzumerken, dass in der vom pU zitierten Literatur SVR-Raten von bis zu 93 % beschrieben werden. Ungeachtet der fehlenden systematischen Aufarbeitung der Literatur, geben diese Daten Anlass, den vom pU postulierten dramatischen Effekt von SOF/VEL hinsichtlich des SVR infrage zu stellen.

2.10.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.10.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der aufgrund eines dramatischen Effekts hinsichtlich des SVR und der kürzeren Behandlungsdauer von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.11 Fragestellung 7: CHC Genotyp 1, Patienten mit dekompenzierter Zirrhose

2.11.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompenzierter Zirrhose identifiziert.

Da der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien identifiziert und Brückenkompaktoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten, recherchiert er nach weiteren Untersuchungen für einen nicht adjustierten historischen Vergleich.

Tabelle 36 zeigt die vom pU in seinen nicht adjustierten historischen Vergleich eingeschlossenen Studien.

Tabelle 36: Studienpool des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose, SOF/VEL + RBV vs. LDV/SOF + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit SOF/VEL + RBV			
GS-US-342-1137 (ASTRAL-4 ^b)	ja	ja	nein
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF + RBV			
GS-US-337-0123 (SOLAR-1 ^b), Kohorte A	nein	ja	nein
GS-US-337-0124 (SOLAR-2 ^b), Kohorte A	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in der Nutzenbewertung mit dieser Kurzbezeichnung genannt. CHC: chronische Hepatitis C; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus			

Zu SOF/VEL identifiziert der pU eine RCT ASTRAL-4 [25]. Zur Vergleichstherapie LDV/SOF + RBV identifiziert der pU die RCT SOLAR-1 [26] und SOLAR-2 [27]. Für den nicht adjustierten historischen Vergleich schließt der pU für SOF/VEL und LDV/SOF + RBV jeweils Teilpopulationen aus einzelnen Armen dieser Studien ein. Die vom pU jeweils ausgewertete Teilpopulation der eingeschlossenen Studien waren Patienten mit CHC Genotyp 1 und dekompensierter Zirrhose der Child-Pugh-Turcotte(CPT)-Klasse B ohne Lebertransplantation in der Vorgeschichte. Die Einschränkungen bezüglich CPT-Klassifikation und Transplantationsstatus ergeben sich aus der in die Studie ASTRAL-4 eingeschlossenen Patientenpopulation. Aus den Studien zur Vergleichstherapie wurden vom pU dementsprechend nur Patientengruppen eingeschlossen, die mit der Population der Studie ASTRAL-4 vergleichbar waren.

In den vom pU berücksichtigten Studienarmen wurde SOF/VEL zulassungskonform unter Zugabe von RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht [5]. Als Vergleichstherapie erhielten die vom pU eingeschlossenen Patienten LDV/SOF + RBV ebenfalls zulassungskonform über einen Zeitraum von 12 Wochen [3].

Zu SOF/VEL schließt der pU insgesamt 68 Patienten und zu LDV/SOF + RBV 53 Patienten in seinen Vergleich ein.

Tabelle 54 und Tabelle 55 in Anhang B.4 beschreiben die 3 Studien, die der pU in den nicht adjustierten historischen Vergleich einschließt.

Aus dem vom pU vorgelegten historischen Vergleich lässt sich kein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu LDV/SOF + RBV ableiten. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis

nicht adjustierter historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) möglich. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht. Ein solcher Effekt wird für keinen der vom pU ausgewerteten relevanten Endpunkte (Mortalität, SVR12, SUE und Abbruch wegen UE) erreicht. Für alle Endpunkte bis auf Abbruch wegen UE zeigen sich darüber hinaus keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ermittelt der pU aus dem historischen Vergleich folgenden Effekt: RR [95 %-KI] (p-Wert) 7,68 [1,00; 58,80] (0,0498).

2.11.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auf Basis des vom pU vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleichs kann kein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.11.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompenzierter Zirrhose kein Beleg für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.12 Fragestellung 8: CHC Genotyp 2 bis 6, Patienten mit dekompensierter Zirrhose

2.12.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu SOF/VEL (Stand zum 17.05.2016)
- bibliografische Recherche zu SOF/VEL (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 17.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu SOF/VEL (letzte Suche am 22.07.2016)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 2 bis 6 mit dekompensierter Zirrhose identifiziert.

Der pU legt für Fragestellung 8 für SOF/VEL die Ergebnisse einer Teilpopulation eines Studienarms der RCT ASTRAL-4 [25] (n = 19) vor. Für die Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung zu Studien mit Best supportive Care (BSC) durch und legt somit keine vergleichenden Daten vor. Dennoch postuliert er in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers einen erheblichen Zusatznutzen für SOF/VEL im Vergleich zu „keiner antiviralen Therapie“. Dieser resultiert aus Sicht des pU aus einer SVR von 90 % und einem günstigen Nebenwirkungsprofil der Wirkstoffkombination SOF/VEL.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Das SVR ist für die Patienten in der vorliegenden Fragestellung, bei denen bereits eine dekompensierte Zirrhose aufgetreten ist, nicht mehr als geeigneter Endpunkt anzusehen (siehe Abschnitt 2.14.2.9.4). Somit wird dem Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen aufgrund eines dramatischen Effekts bezüglich des SVR abzuleiten, nicht gefolgt. Zudem ist die Bewertung des Schadens von SOF/VEL ohne systematische Aufbereitung der Evidenz zur Vergleichstherapie „keine antivirale Therapie“ nicht möglich. In der Studie ASTRAL-4 traten bei 3 (16 %) der Patienten mit Genotyp 2 bis 4 mit dekompensierter Zirrhose SUE auf, 4 (21 %) der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Patienten mit Genotypen 5 und 6 wurden in der Studie ASTRAL-4 nicht untersucht. Insgesamt ist der Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 2 bis 6 und dekompensierter Zirrhose nicht belegt (siehe Abschnitt 2.14.2.8.2).

2.12.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 2 bis 6 mit

dekompensierter Zirrhose vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.12.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL für Patienten mit CHC Genotyp 2 bis 6 mit dekompensierter Zirrhose keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen dramatischen Effekts hinsichtlich des SVR für diese Patienten postuliert und daraus einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.13 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 37 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 37: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^b
Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^b
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 dekomensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 2–6 mit dekomensierter Zirrhose	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
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		

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

2.14 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.14.1 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.

Der pU folgt in seinem Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. Einen Überblick über die zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA und deren Zuordnung zu den entsprechenden Fragestellungen durch den pU bietet Tabelle 38.

Tabelle 38: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 dekomensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin
8	CHC Genotyp 2–6	
	Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Best supportive Care
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Festlegung des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls gefolgt.

Für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1 und 4.1) legt der G-BA jeweils 2 Alternativen für die zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Der pU trifft im Dossier in Modul 3 A keine Auswahl aus diesen Optionen. Aus dem Vorgehen des pU bei der Informationsbeschaffung nach relevanten Studien in Modul 4 A (siehe Abschnitt 2.14.2.3.1) ergibt sich im Weiteren, dass der pU für diese Fragestellungen Daten gegenüber folgenden Vergleichstherapien vorlegt:

- Fragestellung 1.1: LDV/SOF
- Fragestellung 4.1: OBV/PTV/R + RBV

Für Patienten mit HIV-Koinfektion gibt der pU an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie derjenigen von Patienten ohne HIV-Koinfektion entspräche, da der G-BA keine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten festgelegt habe. Dies ist nachvollziehbar. Allerdings wurden in keiner der vom pU in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien Patienten mit HIV-Koinfektion untersucht, da diese Patienten aus den Studien ausgeschlossen waren. Der pU stellt zwar ergänzend Ergebnisse aus der Präsentation einer einarmigen Studie ASTRAL-5 zu SOF/VEL im Dossier dar, einen Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie strebt er jedoch nicht an (siehe auch Abschnitt 2.14.2.3.2). Daher ist der Zusatznutzen von SOF/VEL für mit HIV koinfizierte Patienten im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Für Patienten mit Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) legt der pU zusätzlich Daten im Vergleich zu LDV/SOF + RBV vor. Da diese Therapie nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und die Darstellung des pU im Dossier lediglich ergänzend erfolgt, werden die Angaben des pU zu diesem Vergleich nicht kommentiert.

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

2.14.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist es, Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für SOF/VEL bei erwachsenen Patienten mit HCV-Infektion im Vergleich zur jeweils adäquaten Vergleichstherapie zu bestimmen. Dazu untersucht der pU patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen anhand von RCT.

Aus der Zulassung von SOF/VEL und den Anforderungen der Fachinformationen der jeweiligen Vergleichstherapien in Abhängigkeit vom Genotyp der CHC und dem Zirrhosestatus der Patienten formuliert der pU in seinem Dossier insgesamt 10 Fragestellungen (siehe Tabelle 38 in Abschnitt 2.14.1).

Der Einteilung der Fragestellungen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die Nummerierung der Fragestellungen des pU beibehalten.

Seine Ein- und Ausschlusskriterien formuliert der pU getrennt für die Studien, in denen SOF/VEL im direkten Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wurde und Studien für weitere Untersuchungen (nicht adjustierte historische Vergleiche). Bei den Letzteren unterscheidet der pU zwischen Studien zu Intervention und Vergleichstherapie. Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Maßgebliche Einschränkungen und Ergänzungen werden nachfolgend beschrieben.

Intervention

Für Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3) legt der pU als Intervention SOF/VEL über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen fest. Gemäß Fachinformation von SOF/VEL [5] kann bei Patienten dieses Genotyps mit kompensierter Zirrhose auch eine zusätzliche Gabe von RBV erwogen werden, die der pU in Fragestellung und Ein- und Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt. Für den direkten Vergleich in dieser Fragestellung wurde allerdings lediglich eine RCT identifiziert, in der SOF/VEL ohne Zugabe von RBV untersucht wurde. Für die Therapieoption SOF/VEL unter Zugabe von RBV stehen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zur Verfügung.

Vergleichstherapie

Für die Fragestellungen 1.1, 1.2 und 4.2 legt der pU als Kriterium für den Studieneinschluss jeweils eine feste Behandlungsdauer für die Vergleichstherapie LDV/SOF fest:

- 12 Wochen für Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) und
- 24 Wochen für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose (Fragestellungen 1.2 und 4.2).

Gemäß Fachinformation zu LDV/SOF sind jedoch auch weitere Behandlungsoptionen möglich. Für Patienten ohne Zirrhose mit CHC Genotyp 1 sind sowohl eine Verkürzung der Behandlung auf 8 Wochen als auch eine Verlängerung auf 24 Wochen unter bestimmten Voraussetzungen möglich, während bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit CHC Genotyp 1 und 4 eine Verkürzung auf 12 Wochen unter bestimmten Bedingungen zulässig ist [3]. Diese Optionen werden durch den pU beim Einschluss von Studien nicht berücksichtigt, und er legt keinen Vergleich für die abweichenden Behandlungsdauern vor. Für die Fragestellungen 1.1 und 1.2 bleibt dies ohne Konsequenz, da sich aus den für die

Nutzenbewertung vorgelegten Daten ohnehin kein Zusatznutzen ableiten lässt (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4). Für Fragestellung 4.2 schließt der pU 2 potenziell relevante einarmige Studien zu LDV/SOF aufgrund der untersuchten Behandlungsdauer von 12 Wochen aus. Eine weitere Kommentierung dieser Studien und des Vorgehens des pU für Fragestellung 4.2 findet sich in Abschnitt 2.14.2.8.2.

Für Fragestellung 2 sind ebenfalls abweichende Behandlungsoptionen für die Vergleichstherapie SOF + RBV möglich. Bei Patienten mit CHC Genotyp 2 kann die Behandlung mit SOF + RBV gemäß Zulassung von SOF unter bestimmten Voraussetzungen auf 24 Wochen verlängert werden [4]. Diese Option wird durch den pU nicht berücksichtigt. Für den direkten Vergleich von SOF/VEL in dieser Patientenpopulation wurde lediglich eine RCT identifiziert, in der SOF/VEL gegenüber der Behandlungsoption SOF + RBV über 12 Wochen untersucht wurde (siehe Abschnitt 2.5). Für den Vergleich von SOF/VEL mit der Therapieoption SOF + RBV für 24 Wochen stehen für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zur Verfügung. Für Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.5.

Endpunkte

Der pU plant Studien einzuschließen, in denen Ergebnisse zu mindestens einer der folgenden Endpunktkategorien berichtet wurden: Mortalität, Morbidität, UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er nennt dabei bereits exemplarisch Endpunkte (SVR12) beziehungsweise Instrumente (zum Beispiel 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 2.14.2.4.3 und 2.14.2.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Studientyp für weitere Untersuchungen

Der pU schließt unter den weiteren Untersuchungen sowohl für die Intervention SOF/VEL als auch für die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie nur RCT ein. Er begründet dies damit, dass dadurch eine möglichst hohe Qualität der nicht adjustierten historischen Vergleiche gewährleistet werden soll.

Diese Begründung des pU ist nicht nachvollziehbar. Seine Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der weiteren Untersuchungen basieren nur auf einzelnen Studienarmen der RCT. Hier kann nicht per se von einer höheren Qualität der Daten im Vergleich zu zum Beispiel einarmigen Studien ausgegangen werden.

Die Einschränkung des pU auf RCT würde dennoch zu einem systematischen Vergleich führen, solange auf beiden Seiten der Vergleiche ausschließlich Evidenz aus RCT vorläge. Dies ist aber nicht der Fall. Im vorliegenden Dossier beansprucht der pU darüber hinaus einen dramatischen Effekt für das SVR (Fragestellungen 1.2, 5 und 6). In solchen Fällen wäre eine Erweiterung der Einschlusskriterien auf Non-RCT sinnvoll gewesen [18]. Für die

Fragestellung 5 schließt der pU zudem einen Studienarm aus einer RCT ein, in den jedoch Patienten nicht randomisiert zugeteilt wurden. Allein aus diesem Grund wäre zumindest für diese Fragestellung eine Erweiterung der Einschlusskriterien für die Vergleichstherapie notwendig, um ein systematisches Gleichgewicht der Datenbasis zu gewährleisten.

Ergebnisdarstellung

Der pU schließt Studien aus, für die keine getrennte Ergebnisdarstellung nach Zirrhosestatus und Genotyp verfügbar ist oder in welchen der Anteil an Patienten, die nicht in der jeweiligen Fragestellung enthalten sind, in relevanten Studienarmen > 20 % ist. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zum einen ist eine solche Einschränkung für eigene Studien des pU nicht angemessen. Zum anderen berücksichtigen einige Fragestellungen des pU gleichermaßen Patienten mit unterschiedlichem Zirrhosestatus (Fragestellungen 2, 3, 5, 6) oder verschiedenen Genotypen (Fragestellung 8). Eine generelle Einschränkung der verfügbaren Ergebnisdarstellung ist daher auch für die Studien, an denen der pU nicht beteiligt war, nicht sinnvoll. Allerdings bleibt die Einschränkung für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da dadurch für Fragestellungen 2 und 3 keine relevanten Studien ausgeschlossen wurden und sich auf Basis der Daten des pU für weitere Fragestellungen ohnehin kein Zusatznutzen ableiten lässt.

2.14.2.2 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.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden 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 RCT. 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 nicht adjustierte historische Vergleiche. Obwohl für solche Vergleiche jeweils nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden und kein Vergleich der Arme innerhalb der Studie erfolgt, können laut pU einzelne Aspekte, die die Ergebnisse der ursprünglichen Studie verzerrt haben könnten, beim Vergleich einzelner Arme eine Rolle spielen. Der pU führt daher auch für die für nicht adjustierte indirekte Vergleiche herangezogenen Studien eine Bewertung von Verzerrungsaspekten durch. Insbesondere bewertet er für alle berücksichtigten Studien die Vergleichbarkeit der untersuchten

Patientenpopulationen. Diesem Vorgehen wird grundsätzlich gefolgt. Für die in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien muss sichergestellt sein, dass die Ähnlichkeitsannahme nicht in einem zu großen Umfang verletzt ist. Darüber hinaus können jedoch auch weitere (zum Beispiel methodische) Aspekte die Ergebnisse eines nicht adjustierten historischen Vergleichs potenziell so stark zusätzlich verzerren, dass sie nicht mehr mit hinreichender Sicherheit als „dramatisch“ betrachtet werden können (siehe Abschnitt 2.4.1).

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden 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 Patientencharakteristika, die aus seiner Sicht die Population beschreiben.

Für RCT stellt der pU die geplanten Merkmale dar, das heißt Alter, Geschlecht, Rasse, Ethnie, Body-Mass-Index bei Studienbeginn, HCV-Subgenotyp, Zirrhose, IL28B-Genotyp, HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn, Alanin-Aminotransferase bei Studienbeginn, Vorbehandlung, Art der Vorbehandlung, Ansprechen auf Vortherapie und Zahl der Therapieabbrecher. Die vom pU aufgeführten Merkmale sind für die Charakterisierung der Patientenpopulation umfassend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für direkte Vergleiche auf Basis von RCT die Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie (entspricht dem Merkmal Rasse des pU), HCV-Subgenotyp, Zirrhose, IL28B-Genotyp, HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn, Vorbehandlung, Art der Vorbehandlung, Ansprechen auf Vortherapie und Zahl der Patienten mit Therapieabbruch dargestellt. Zudem wird ergänzend die Zahl der Patienten mit Studienabbruch dargestellt.

Für weitere Untersuchungen (nicht adjustierte historische Vergleiche) macht der pU keine separaten Angaben zu relevanten Patientencharakteristika. Dennoch weicht die Darstellung von der Darstellung für RCTs ab. Beispielsweise stellt der pU für nicht adjustierte historische Vergleiche die Merkmale HCV-Subgenotyp und Zahl der Patienten mit Therapieabbruch nicht dar. Der pU liefert zudem für den Großteil der Studien, die er in nicht adjustierte historische Vergleiche einschließt, keine Angaben zu Patientencharakteristika für die jeweilige relevante Teilpopulation. Stattdessen liefert er für die meisten Studien lediglich Angaben für den gesamten Studienarm, der die relevante Teilpopulation beinhaltet. Auf Basis solcher Angaben kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine hinreichende

Vergleichbarkeit der Patienten im Rahmen der nicht adjustierten historischen Vergleiche gegeben ist. Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenz, da sich aus den vom pU vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleichen ohnehin kein Zusatznutzen ableiten lässt (siehe Abschnitte 2.3, 2.4, 2.7, 2.11).

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 wird in Abschnitt 2.14.2.4.3 und 2.14.2.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Effektschätzer

Für dichotome Endpunkte berechnet der pU absolute und relative Effektmaße (RR, Odds Ratio, Risikodifferenz). Falls kein Ereignis in einer Behandlungsgruppe vorliegt, führt der pU eine Stetigkeitskorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) durch. Für stetige Endpunkte verwendet der pU die Mittelwertdifferenz als Effektmaß. Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht er die SMD (Hedges' g) unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Diesem Vorgehen wird mit einer Ausnahme gefolgt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zur Interpretation der dichotomen Endpunkte das RR verwendet [18]. Für die Bewertung der Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen (mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE) und Mortalität für die Fragestellung 3 wird das RR jedoch wegen deutlich unterschiedlicher Beobachtungsdauer in den einzelnen Studienarmen nicht als geeignetes Effektmaß gesehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Meta-Analysen

Da im Dossier für die Fragestellungen 2 und 3 nur jeweils eine relevante RCT pro Teilindikation identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass für direkt vergleichende Analysen keine Sensitivitätsanalysen dargestellt wurden, da diese in den Studienberichten nicht verfügbar waren. Dies ist keine sachgerechte Begründung, da der pU Sensitivitätsanalysen für die Nutzenbewertung durchführen könnte.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt SVR12

In den Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 wurden (neben Patienten, die wegen virologischen Versagens als Non-Responder klassifiziert waren), auch Patienten, die die Therapie aus anderen Gründen als virologischem Versagen vorzeitig abgebrochen haben, als Non-Responder gewertet. Auswertungen von SVR12 auf Basis dieser Annahme können verzerrt sein, wenn sich die Anteile der Patienten, die die Therapie frühzeitig abgebrochen haben, zwischen den Studienarmen unterscheiden. Die Anteile besagter Patienten unterscheiden sich in der Studie ASTRAL-2 (Fragestellung 2) nicht wesentlich voneinander (SOF/VEL: 0,7 %, SOF + RBV: 0,8 %). Im Vergleichsarm der relevanten Studie zu Fragestellung 3, ASTRAL-3, waren dagegen bedeutsam höhere Therapieabbrucherraten zu beobachten als im Interventionsarm (SOF/VEL: 0,7 %, SOF + RBV: 7,6 %). Dadurch besteht die Gefahr, dass die Responderrate im Vergleichsarm der Studie ASTRAL-3 unterschätzt wird. Die Verzerrung kann entstehen, wenn diese Patienten nicht als Ansprecher gewertet werden, obwohl sie auf die Therapie angesprochen hätten. Daher wurde für die vorliegende Nutzenbewertung eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dazu wurden alle Patienten der Vergleichsintervention, die die Therapie aus anderen Gründen als virologischem Versagen vorzeitig abgebrochen hatten, als Responder gewertet (Worst-Case-Analyse).

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, auf Grundlage direkt vergleichender Studien eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird grundsätzlich gefolgt.

In den weiteren Abschnitten des Dossiers beurteilt der pU die Fazitrelevanz der Effektmodifikation allerdings über die KI der betrachteten Subgruppen. Eine fazitrelevante Effektmodifikation schließt der pU aus, sobald die KI der für ein Merkmal untersuchten Subgruppen überlappen. Dieser Methodik wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht gefolgt.

Die Kommentierung der vom pU für RCT vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.14.2.4.3.

Für die nicht adjustierten indirekten Vergleiche gibt der pU an, keine Subgruppenanalysen entsprechend den Anforderungen des Dossiers vorzulegen. Der pU geht davon aus, dass die Subgruppenanalysen in dieser Situation nicht sinnvoll zu interpretieren sind. Ersatzweise stellt der pU a priori definierte Subgruppenanalysen aus einigen Studien zu SOF/VEL dar. Da keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Vergleichstherapie vorliegen, werden die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen aus Studien zu SOF/VEL nicht kommentiert.

Adjustierte indirekte Vergleiche

Der pU legt keine adjustierten indirekten Vergleiche vor.

Weitere Untersuchungen: nicht adjustierte historische Vergleiche

Im Falle von Patientengruppen, für die keine direkt vergleichenden Studien vorlagen beziehungsweise wegen fehlender Brückenkomparatoren keine adjustierten indirekten Vergleiche möglich waren, legt der pU nicht adjustierte historische Vergleiche vor. Seine Angaben zur diesbezüglich angewandten Methodik befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.6) des Dossiers. Der pU gibt an, dass trotz eines methodisch bedingten hohen Verzerrungspotenzials auch aus nicht adjustierten historischen Vergleichen ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Hierfür sei das Vorliegen eines „dramatischen Effekts“ notwendig, wobei sich der pU auf die im IQWiG-Methodenpapier genannten Kriterien bezieht [18]. Dieser Einschätzung wird grundsätzlich gefolgt. Die Aussagesicherheit auf Basis der nicht adjustierten historischen Vergleiche ist dennoch sehr stark eingeschränkt. Es sollen daher keine methodischen Aspekte vorliegen, die die Ergebnisse potenziell so stark zusätzlich verzerren, dass sie nicht mehr mit hinreichender Sicherheit als „dramatisch“ betrachtet werden können (zum Beispiel deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern).

2.14.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.14.2.3.1 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.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine zusätzliche relevante Studie. Lediglich für die Fragestellungen 2 und 3 liegt jeweils eine direkt vergleichende RCT gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (dies entspricht dem Ergebnis der Recherche des pU).

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1, 4.2, 5, 6, 7 und 8 keine Studien zum direkten Vergleich auf Basis von RCT identifiziert. Er führt für diese Fragestellungen (mit Ausnahme der Fragestellung 8) zusätzliche Suchen nach RCT für nicht adjustierte historische Vergleiche durch. Für die Fragestellung 8 hat der pU keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, weil die Vergleichstherapie BSC keine antivirale Therapie darstelle.

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1, 4.2, 5, 6 und 7 durchgeführt. Die Überprüfung der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für RCT zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Diese umfassten folgende Recherchen:

- LDV/SOF (für Fragestellung 1.1, 1.2, 4.1 und 4.2 sowie Fragestellung 7, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie LDV/SOF + RBV ist),
- OBV/PTV/R + RBV (Fragestellung 4.1),
- PEG + RBV (Fragestellung 5 und 6).

Für die Fragestellung 1.1 hat der G-BA darüber hinaus eine Therapie aus OBV/PTV/R + DSV + gegebenenfalls RBV als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU hat nach dieser Vergleichstherapie nicht recherchiert, da für den nicht adjustierten historischen Vergleich bereits Studien mit LDV/SOF identifiziert wurden.

Für die Fragestellung 4.1, für die ebenfalls 2 Alternativen als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurden, hat der pU zunächst nach der Therapie LDV/SOF recherchiert. Da laut pU keine relevanten Studien mit LDV/SOF identifiziert wurden, hat er nach OBV/PTV/R + RBV recherchiert.

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU für SOF/VEL ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Für einige Fragestellungen wurde LDV/SOF als Vergleichstherapie definiert, die ebenfalls eine Wirkstoffkombination des pU ist. Für diese hat der pU eine Studienliste geliefert. Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU separate bibliografische Recherchen zu LDV/SOF, OBV/PTV/R + RBV sowie PEG + RBV durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu LDV/SOF, OBV/PTV/R + RBV sowie PEG + RBV durchgeführt.

Die Suchen des pU zu LDV/SOF und OBV/PTV/R + RBV sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Die Suche des pU zu PEG + RBV ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal sowie im PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU verwendet bei seiner Suche zu den Wirkstoffen nur die jeweiligen Wirkstoffnamen „*Peginterferon*“ und „*Ribavirin*“. Dadurch können Studienregistereinträge, die in bestimmten Feldern Abkürzungen zu den Wirkstoffen verwenden wie „*RBV*“ oder „*PEG*“ bzw. „*PegIFN-2b*“ nicht sicher gefunden werden. Nur ClinicalTrials.gov weist eine zuverlässige Synonymsuche auf, die eine solche eingeschränkte Suche ausgleichen kann [28]. Darüber hinaus verwendet der pU im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [28,29].

Durch diese Einschränkungen werden beispielsweise Registereinträge (EUCTR2010-020444-36) zu Studien mit PEG + RBV aus einem vorangegangenen Dossier [30] nicht gefunden.

Studienselektion

Für die Fragestellungen 5 und 6 leitet der pU in Abschnitt 4.4 des Dossiers auf Basis seiner Überlegungen zum dramatischen Effekt für SVR und Verkürzung der Therapiedauer einen

Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zu PEG + RBV ab. Zur Unterstützung seiner Überlegungen zitiert der pU im Abschnitt 4.4 des Dossiers weitere Literaturdaten, ohne anzugeben, wie diese identifiziert beziehungsweise ausgewählt wurden.

Durch dieses Vorgehen kann keine systematische und vollständige Datenbasis gewährleistet werden (siehe Abschnitt 2.14.2.8.2). Wenn der pU davon ausgeht, dass über die in seiner Recherche identifizierten Studien hinaus weitere relevante Daten zu den Fragestellungen vorliegen, hätte er die Einschlusskriterien der Informationsbeschaffung (Begrenzung ausschließlich auf RCT, siehe Abschnitt 2.14.2.1) entsprechend anpassen können.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu SOF/VEL 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 zusätzliche relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zu LDV/SOF und OBV/PTV/R + RBV ist geeignet die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Die Informationsbeschaffung des pU zu PEG + RBV ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern und bei der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dennoch aus folgenden Gründen verzichtet:

- Auf Basis der vom pU durchgeführten nicht adjustierten indirekten historischen Vergleiche mit LDV/SOF (Fragestellungen 1.1, 1.2), OBV/PTV/R + RBV (Fragestellung 4.1) beziehungsweise LDV/SOF + RBV (Fragestellung 7) lässt sich kein Zusatznutzen für SOF/VEL ableiten (siehe Abschnitte 2.3, 2.4, 2.7 und 2.11).
- Die Annahmen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens für die Fragestellung 4.2 sind nicht datenbasiert (siehe Abschnitt 2.8).
- Die vom pU für den Vergleich mit PEG + RBV (Fragestellungen 5 und 6) zur Ableitung des Zusatznutzens zitierte Literatur ist nicht systematisch aufbereitet (siehe Abschnitte 2.9 und 2.10), sodass das Vorgehen des pU nicht auf Vollständigkeit ausgerichtet und die Vollständigkeit der Daten zur Vergleichstherapie unklar ist.

2.14.2.3.2 Studienpool

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

Fragstellungen 2 und 3: RCT

Der pU schließt für die Fragestellungen 2 und 3 jeweils eine RCT in seine Bewertung ein. Es handelt sich dabei um folgende Studien:

- Fragestellung 2 (CHC Genotyp 2, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose): ASTRAL-2
- Fragestellung 3 (CHC Genotyp 3, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose): ASTRAL-3

Diese Studien werden, dem pU folgend, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Fragstellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7: nicht adjustierte historische Vergleiche

Zu den Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7 legt der pU nicht adjustierte historische Vergleiche vor. Er betrachtet für Intervention und Vergleichstherapie jeweils einzelne Studienarme aus RCT, die die für die jeweilige Fragestellung relevante Teilpopulation enthalten:

- Fragestellung 1.1 (CHC Genotyp 1, Patienten ohne Zirrhose):
 - SOF/VEL: ASTRAL-1, GS-US-342-0102, GS-US-342-0109
 - LDV/SOF: ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, GS-US-337-0113 (Japan)
- Fragestellung 1.2 (CHC Genotyp 1, Patienten mit kompensierter Zirrhose):
 - SOF/VEL: ASTRAL-1, GS-US-342-0109
 - LDV/SOF: ION-1, ION-2, SIRIUS
- Fragestellung 4.1 (CHC Genotyp 4, Patienten ohne Zirrhose):
 - SOF/VEL: ASTRAL-1, GS-US-342-0102
 - OBV/PTV/R + RBV: PEARL-1 Substudie 1
- Fragestellung 7 (CHC Genotyp 1, Patienten mit dekomensierter Zirrhose):
 - SOF/VEL: ASTRAL-4
 - LDV/SOF + RBV: SOLAR-1, SOLAR-2

Auf Basis der vom pU vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleiche lässt sich für Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7 kein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Einzelne Aspekte des vom pU vorgelegten Studienpools werden in den Abschnitten 2.3, 2.4, 2.7 und 2.11 kommentiert.

Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien sind ergänzend in Anhang B dargestellt.

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

Für die Fragestellungen 4.2, 5, 6 und 8 leitet der pU jeweils einen Zusatznutzen von SOF/VEL auf Basis verschiedener Überlegungen ab. Er legt dabei ausschließlich Daten zu SOF/VEL vor, ohne diesen (geeignete) vergleichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüberzustellen.

Für SOF/VEL betrachtet der pU jeweils einzelne Arme aus Studien, die die für die jeweilige Fragestellung relevante Teilpopulation enthalten:

- Fragestellung 4.2 (CHC Genotyp 4, Patienten mit kompensierter Zirrhose): ASTRAL-1
- Fragestellung 5 (CHC Genotyp 5, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose): ASTRAL-1
- Fragestellung 6 (CHC Genotyp 6, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose): ASTRAL-1 und GS-US-342-0102
- Fragestellung 8 (CHC Genotyp 2 bis 6, Patienten mit dekomensierter Zirrhose): ASTRAL-4, wobei in dieser Studie lediglich Patienten mit Genotyp 2 bis 4 behandelt wurden

Nur für Fragestellung 5 hat der pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV eine relevante RCT identifiziert [21]. Aufgrund der geringen Patientenzahl der relevanten Teilpopulation (n = 2) in dieser Studie ist jedoch ein Vergleich mit SOF/VEL nicht sinnvoll.

In Abschnitt 4.4 des Dossiers beschreibt der pU, warum für diese Fragestellungen aus seiner Sicht auch ohne direkt oder indirekt vergleichende Evidenz ein Zusatznutzen von SOF/VEL gezeigt werden kann. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Die vom pU vorgelegten Daten für diese Fragestellungen sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.14.2.8.2).

CHC-Patienten mit HIV-Koinfektion

Der pU nennt mit der Studie ASTRAL-5 eine weitere Studie zu SOF/VEL bei CHC-Patienten. In dieser Studie wurden Patienten mit HCV-Infektion durch Genotypen 1 bis 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose untersucht, die mit HIV koinfiziert sind. Der pU schließt diese Studie nicht in seine Bewertung ein, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Er stellt jedoch Ergebnisse aus der Studie ergänzend dar, um die gemäß seinen Angaben vergleichbar hohen SVR-Raten unter Behandlung mit SOF/VEL auch bei dieser besonderen Patientenpopulation zu zeigen.

Die vom pU berichteten Daten zur Studie ASTRAL-5 stammen aus einer Präsentation. Diese stellt keine geeignete Datengrundlage zur Bewertung der Studienmethodik und -ergebnisse dar. Darüber hinaus strebt der pU keinen Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Dieser wäre dem pU bei Erweiterung seiner Einschlusskriterien für die weiteren Untersuchungen auf Non-RCT zumindest für einzelne Fragestellungen möglich gewesen. Beispielsweise liegt für Patienten mit CHC Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion für LDV/SOF Evidenz aus den einarmigen Studien ION-4 und ERADICATE vor, die der pU im Rahmen des Verfahrens zu LDV/SOF vorgelegt hat [31].

Die Angaben des pU zur Studie ASTRAL-5 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht weiter kommentiert.

2.14.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.14.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Für direkte Vergleiche zu den Fragestellungen 2 und 3 stellt der pU das Studiendesign und die Patientencharakteristika der RCT ASTRAL-2 und ASTRAL-3 dar, die er in die Nutzenbewertung einschließt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt mit Verweis auf [32], dass eine Datenbankabfrage des Robert Koch-Instituts (RKI) einen Anteil an männlichen Patienten mit neu diagnostizierter HCV im Jahr 2015 von knapp über 65 % erbrachte und hauptsächlich die Altersgruppe zwischen 30 bis 59 Jahren betroffen war. Für die RCT ASTRAL-2 und ASTRAL-3 gibt der pU an, dass der Anteil männlicher Patienten mit 59,4 % beziehungsweise 62,3 % eine ähnliche Größenordnung hat und das mediane Alter der Patienten mit 58 Jahren beziehungsweise 52 Jahren in die vom RKI angegebene Spanne fällt. Zudem gibt der pU an, dass der überwiegende Anteil der Studienpopulationen kaukasischer Herkunft war (ASTRAL-2: 88,3 %, ASTRAL-3: 88,6 %). Zusammenfassend schließt der pU, dass von einer Übertragbarkeit der Studiendaten von ASTRAL-2 und ASTRAL-3 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei.

2.14.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3 und 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 in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Morbidität

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial in den Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 für den Endpunkt SVR12 als niedrig. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR12 und SVR24) wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom eingeschlossen. Die Ergebnisse für den Endpunkt SVR24 legt der pU dabei nicht vor. Hierfür wären Datenschnitte von 10/2015 (ASTRAL-2) beziehungsweise 12/2015 (ASTRAL-3) ausreichend gewesen. Für die Studie ASTRAL-2 müssen diese Daten vorliegen, da der pU eine Konkordanzanalyse zwischen SVR12 und SVR24 durchgeführt hat. Für die Studie ASTRAL-3 bleibt dies unklar, da die (notwendige) Konkordanzanalyse fehlt. Insgesamt ergibt sich daher für beide Studien für den Endpunkt SVR12 ein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitte 2.5.1.2, 2.6.1.2 und 2.14.2.4.3).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) werden für die Studie ASTRAL-2 in Übereinstimmung mit dem pU als potenziell hoch verzerrt angesehen. Der Grund dafür liegt in dem offenen Studiendesign bei Untersuchung eines subjektiven Endpunkts. Zudem lag der Anteil nicht berücksichtigter Daten bei über 10 %.

Der pU sieht den Endpunkt SF-36 auch in der Studie ASTRAL-3 als potenziell hoch verzerrt an. Für die Studie ASTRAL-3 wird entgegen der Einschätzung des pU auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials verzichtet, da der pU für diese Studie keine verwertbare Auswertung mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Zeiträumen (Behandlung plus Nachbeobachtung) vorlegt (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Mortalität und unerwünschte Ereignisse

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Mortalität und SUE stuft der pU für die Studie ASTRAL-2 als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Die Endpunkte Abbruch wegen UE und die betrachteten spezifischen UE werden entgegen der Einschätzung des pU aufgrund des subjektiven Charakters bei offenem Studiendesign als potenziell hoch verzerrt angesehen.

Für die Studie ASTRAL-3 stuft der pU Mortalität und alle UE-Endpunkte mit Ausnahme der Abbrüche wegen UE aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in den Studienarmen als potenziell hoch verzerrt ein. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sieht der pU eine geringere Unsicherheit durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer, da Abbrüche wegen eines UE definitionsgemäß nur unter Therapie erfolgen können.

Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde für die Endpunkte Gesamtmortalität und SUE in der Studie ASTRAL-3 verzichtet, da die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher

Beobachtungsdauern nicht abschließend quantitativ interpretierbar sind. Das Vorgehen, das sich für die vorliegende Nutzenbewertung aus den unterschiedlichen Beobachtungsdauern für diese Endpunkte ergibt, ist in Abschnitt 2.14.2.4.3 beschrieben.

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird aufgrund des subjektiven Charakters bei offenem Studiendesign entgegen der Einschätzung des pU als potenziell hoch verzerrt angesehen.

Eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials spezifischer UE für die Studie ASTRAL-3 entfällt, da eine umfassende Auswahl nicht möglich war und die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht abschließend quantitativ interpretierbar sind (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

2.14.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU legt Auswertungen für Todesfälle vor, die von Studieneinschluss bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase für UE 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 zu dem Endpunkt SVR. Er beschreibt zum einen, dass er das SVR als Surrogatendpunkt für die durch die CHC bedingte Morbidität betrachtet. Zum anderen führt er aus, warum das SVR aus seiner Sicht als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist.

Der Endpunkt SVR wird nicht als direkt patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Wie in Abschnitt 2.14.2.9.4 beschrieben, stellt das SVR jedoch für 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 SVR 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12) in die Nutzenbewertung ein. In Abschnitt 4.2.5.2 seines Dossiers weist er darauf hin, dass in der Vergangenheit das dauerhafte virologische Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR24) als fehlende Nachweisbarkeit von HCV definiert wurde. Er gibt an, dass es der Entwicklung nationaler und internationaler Leitlinien entspräche, dass SVR12-Ergebnisse im

Dossier berücksichtigt werden [33-35]. Diese Angabe ist in der zitierten Literatur nur zum Teil nachvollziehbar. Beispielsweise ist gemäß europäischer Leitlinie [33] eine hohe Konkordanz von SVR12 und SVR24 gegeben, diese soll jedoch in klinischen Studien weiter validiert werden.

Zudem bezieht der pU sich auf eine Datenauswertung der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration [FDA]), die eine hohe Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 ergebe [36]. Dennoch empfiehlt die FDA – insbesondere bei neuen, direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln und Kombinationstherapien – weiterhin die Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 zu überprüfen [37]. Zu diesem Zweck legt der pU in Abschnitt 4.2.5.2 seines Dossiers für die Studien ASTRAL-1, ASTRAL-2, GS-US-342-0102 und GS-US-342-0109 exemplarisch Daten zur Konkordanz von SVR12 und SVR24 vor, die in allen Fällen einen positiven prädiktiven Wert von 100 % zeigen. In diese Auswertung sind jedoch ausschließlich Patienten eingegangen, die Angaben zum SVR sowohl zu Woche 12 als auch 24 nach Therapieende hatten. In der in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Studie ASTRAL-2 für die Ergebnisse der Konkordanzanalyse vorliegen, betrifft dies etwa 93 % der gesamten Studienpopulation. Für die ebenfalls in die Bewertung eingeschlossene Studie ASTRAL-3 liegen keine Ergebnisse der Konkordanzanalyse vor. Die Ergebnisse der Konkordanzanalyse können daher insgesamt nicht abschließend interpretiert werden. Dennoch ist nicht davon auszugehen, dass sich die Rate von SVR12 und SVR24 wesentlich unterscheiden. Bei insgesamt hohen SVR-Raten, die für beide in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien beobachtet wurden (siehe Tabelle 16 und Tabelle 29), können allerdings bereits kleine Unterschiede in der Konkordanz von SVR12 und SVR24 das Ergebnis relevant beeinflussen.

Es bleibt unklar, warum der pU (anstelle von SVR12) nicht direkt Daten zum SVR24 vorlegt (die ihm zur Durchführung der Konkordanzanalyse vorliegen mussten). Bei gleichzeitigem Vorliegen von Ergebnissen zu SVR12 und SVR24 wären Letztere aufgrund des längeren Beobachtungszeitraumes zu bevorzugen.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zum SVR24 zur Verfügung standen, wird das SVR12 herangezogen. Die Ergebnisse zum SVR12 sind jedoch aufgrund fehlender Daten zum SVR24 mit erhöhter Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 2.14.2.4.2).

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 MCS und PCS zusammengefasst, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Der pU schließt beide Summenscores, den psychischen und den körperlichen, in die Nutzenbewertung ein. Er präsentiert dabei für

2 Fragestellungen jeweils 2 Auswertungszeitpunkte: Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Behandlungsende und Änderung von Studienbeginn bis Behandlungsende.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Auswertungen unterscheiden sich für die Fragestellungen 2 und 3. Dies wird nachfolgend erläutert.

Auswirkungen der unterschiedlichen Beobachtungsdauern auf die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist grundsätzlich der längste verfügbare Beobachtungszeitraum relevant, sofern die Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen vergleichbar ist.

Der pU betrachtet für die Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 jeweils 2 Auswertungen: die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Behandlung, das heißt von Studienbeginn bis zum Behandlungsende, und die Änderung von Studienbeginn bis 12 Wochen nach Behandlungsende. Beide Auswertungen führen nur dann zu vergleichbaren Beobachtungsdauern, wenn die Behandlungsdauer ähnlich ist. Dies ist bei der Studie ASTRAL-2, nicht jedoch bei der Studie ASTRAL-3 der Fall.

In der Studie ASTRAL-3 ergeben sich aufgrund der Behandlungsdauern von 12 Wochen (SOF/VEL) beziehungsweise 24 Wochen (SOF + RBV) unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer Differenz von 12 Wochen (siehe Abschnitt 2.6.1.2). Bei unterschiedlicher Behandlungsdauer wäre ebenfalls ein vergleichbarer Beobachtungszeitraum relevant. Für Fragestellung 3 liegt aus der Studie ASTRAL-3 jedoch keine verwertbare Auswertung zum vergleichbaren Zeitraum vor. Entweder liegt der Anteil randomisierter Patienten mit verfügbaren Daten unter 70 % oder die entsprechenden Anteile zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden sich um mehr als 15 %. Daten mit ausreichenden Rücklaufquoten wurden vom pU lediglich für den Zeitraum unter Behandlung vorgelegt. Diese sind aufgrund der oben beschriebenen Problematik der unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwar nicht verwertbar. Sie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

▪ CLDQ-HCV: nicht eingeschlossen

Der CLDQ-HCV ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit HCV-Infektion. Das Instrument basiert auf einem Fragebogen, der speziell für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen entwickelt wurde (CLDQ). Der pU zitiert im Dossier die entsprechende Validierungsstudie für diese Patientenpopulation [38]. Der pU macht allerdings keine Angaben zur Validierung des Fragebogens, der spezifisch für HCV-Patienten entwickelt wurde. Aus Recherchen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine Validierungsstudie für diesen Fragebogen identifiziert [39]. Younossi 2016 beschreiben, dass die Validierung des Instruments an einem gemischtsprachigen Patientenkollektiv erfolgte. Es bleibt dabei unklar, welche Version des Fragebogens in welcher Sprache validiert wurde, da entsprechende

Angaben fehlen. Aus den vom pU vorgelegten Informationen wird die Validität des Instruments nicht abschließend klar.

- FACIT-F: nicht eingeschlossen

Der FACIT-F ist ein symptomsspezifisches Instrument, das aus einem Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G]) und einer symptomsspezifischen Subskala zur Ermüdung (Fatigue-Subskala) zusammengesetzt ist. Der FACT-G umfasst 4 Domänen und wurde ursprünglich zur Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Krebspatienten entwickelt. Der FACIT-F wurde ursprünglich für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt und validiert [40]. Mittlerweile wurde das Instrument für weitere Indikationen validiert, zum Beispiel für chronisch entzündliche Darmerkrankungen [41], es liegt jedoch keine Validierung für CHC Patienten vor. Der pU zitiert im Dossier lediglich Literatur zur symptomsspezifischen Subskala [42], die ebenfalls keine Validierung für CHC Patienten liefert. Die Notwendigkeit einer indikationsspezifischen Validierung ist jedoch aus der Literatur ersichtlich. Es finden sich zum Beispiel in [43] Hinweise auf indikationsspezifische Unterschiede in der Größe der Korrelation von einzelnen Domänen des FACT-G und der Selbstbeurteilung der Patienten bezüglich ihres Aktivitätsstatus auf der Skala der Eastern Cooperative Oncology Group. Insgesamt ist die Validität des FACIT-F für CHC Patienten vom pU damit nicht nachgewiesen.

- WPAI: Hepatitis C: nicht eingeschlossen

Der WPAI Fragebogen misst die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität aufgrund des Gesundheitszustands (WPAI: GH) oder eines spezifischen Gesundheitsproblems (WPAI: SHP) der Patienten. In den vom pU eingeschlossenen Studien wurde eine Hepatitis-C-spezifische Version verwendet (WPAI: Hepatitis C) [44]. Der pU macht keine Angaben zur Konstruktvalidität des WPAI: Hepatitis C. 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 lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Schwere UE (Grad ≥ 3): nicht eingeschlossen

Der pU legt Auswertungen nach der „Gilead Sciences, Inc. (Gilead) Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ vor [45]. Diese Skala ist nach

Aussage des pU im Wesentlichen identisch mit der DAIDS-Skala Version 1.0 (Division of AIDS Table for Grading the Severity of adult and pediatric Adverse Events) [46]. Unterschiede betreffen vereinzelte Laborparameter, die im Dossier aber nicht berichtet werden.

Da die Skala zur Einteilung von Schweregraden von UE bei Erwachsenen und Kindern für das Krankheitsbild HIV entwickelt wurde, ist nicht per se von einer Übertragbarkeit auf das Krankheitsbild CHC auszugehen. Darüber hinaus legt der pU keine Informationen dazu vor, welche Modifikationen er an der Skala vorgenommen hat. Die vom pU vorgenommenen Modifikationen können sich in unterschiedlichem Ausmaß unterschiedlich auf die Erfassung von Ereignissen für die Intervention beziehungsweise die Vergleichstherapie auswirken (zum Beispiel wenn Veränderungen bei zusätzlich erfassten Laborparametern unter der einen, nicht jedoch unter der anderen Therapie auftreten).

- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Für Abbrüche wegen UE sind verschiedene Operationalisierungen möglich:

- dauerhafter Abbruch einer oder mehrerer Studienmedikationen wegen UE,
- dauerhafter Abbruch aller Studienmedikationen wegen UE.

Die für die Nutzenbewertung als relevant herangezogene Operationalisierung ist der Abbruch aller Studienmedikationen. Da es sich bei SOF/VEL um eine Fixkombination handelt, können bei einem Therapieabbruch nur beide Wirkstoffe abgesetzt werden. Bei den Studienarmen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden in der für die Nutzenbewertung als relevant herangezogenen Operationalisierung des Endpunkts alle Studienmedikationen im jeweiligen Studienarm abgebrochen.

Auswirkungen der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in der Studie ASTRAL-3 auf die Auswertung der Endpunkte zu Mortalität und unerwünschten Ereignissen

In der Studie ASTRAL-3 ergeben sich aufgrund der in den Fachinformationen festgelegten Behandlungsdauern von 12 Wochen (SOF/VEL) beziehungsweise 24 Wochen (SOF + RBV) und den Vorgaben zur Nachbeobachtung (maximal 30 Tage nach Therapieende) unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer Differenz von 12 Wochen (siehe Abschnitt 2.6.1.2). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer im Vergleichsarm der Studie können in diesem Studienarm allein deshalb mehr Ereignisse registriert werden als im Interventionsarm, ohne dass dies zwangsläufig auf die Vergleichstherapie selbst zurückzuführen ist. Es liegt damit potenziell eine Verzerrung zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Über naive Proportionen geschätzte RR stellen bei Vorliegen unterschiedlich langer Beobachtungsdauern keine adäquate Auswertung dar. In der Regel sind bei Ereignisdaten mit unterschiedlichen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für

Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Solche Analysen liefert der pU in seinem Dossier jedoch nicht.

Lediglich für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind über naive Proportionen geschätzte RR trotz unterschiedlicher Beobachtungsdauern interpretierbar, da das Ereignis (Therapieabbruch) abweichend von den anderen Endpunkten ausschließlich während der geplant begrenzten Behandlungsdauer auftreten kann.

Auswahl spezifischer UE für Fragestellung 2

Der pU stellt für Fragestellung 2 UE dar, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten und betrachtet diese UE als Endpunkte für seine Bewertung. Der pU berücksichtigt bei der Darstellung der UE lediglich einzelne PT, jedoch keine SOC. Für die häufigen UE Fatigue (entspricht dem Begriff des pU „Ermüdung“), Schlaflosigkeit und Anämien beschreibt der pU statistisch signifikante Effekte zugunsten von SOF/VEL, die er bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

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

Auf Basis dieser Methodik wurden für Fragestellung 2 folgende spezifische UE ausgewählt:

- Ermüdung (PT): eingeschlossen
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC): eingeschlossen
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC): eingeschlossen

Der vom pU eingeschlossene Endpunkt Schlaflosigkeit wird über diese Methodik nicht als separater Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, jedoch über die zugehörige SOC psychiatrische Erkrankungen berücksichtigt.

Der vom pU eingeschlossene Endpunkt Anämie wird nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da dieser Ereignisse umfassen kann, die ausschließlich über Laborparameter erhoben wurden. Solche Ereignisse werden nicht als patientenrelevant betrachtet. Die Patientenrelevanz der über den PT Anämie erhobenen Ereignisse bleibt abschließend unklar. Patientenrelevante Anämien, die sich symptomatisch äußern, werden in der Nutzenbewertung unter anderem bereits über den Endpunkt Ermüdung erfasst.

In Anhang A.1 der vorliegenden Dossierbewertung werden für die Fragestellung 2 häufige UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE dargestellt.

Auswahl spezifischer UE für Fragestellung 3

Der pU stellt für Fragestellung 3 UE dar, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Der pU berücksichtigt bei der Darstellung der UE lediglich einzelne PT, jedoch keine SOC. Für die häufigen UE Anämie und trockene Haut beschreibt der pU aus seiner Sicht dramatische Effekte zugunsten von SOF/VEL, die er bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Entgegen dem Vorgehen des pU werden für die Fragestellung 3 keine spezifischen UE eingeschlossen. Bei der Betrachtung spezifischer UE anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ist für Fragestellung 3 zu berücksichtigen, dass aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Studienarmen keine adäquate Auswertung der UE auf Basis naiver Proportionen möglich ist (siehe Textabschnitt oben zur Auswirkung unterschiedlicher Beobachtungszeiten auf die Endpunkte zu Nebenwirkungen). Eine für die Effektschätzung und Auswahl der spezifischen UE geeignete zeitadjustierte Analyse liefert der pU in seinem Dossier nicht.

In Anhang A.2 der vorliegenden Dossierbewertung werden für die Fragestellung 3 ergänzend häufige UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE dargestellt. Diese Ergebnisse ermöglichen keine umfassende Identifizierung der relevanten spezifischen UE von SOF/VEL versus SOF + RBV. Sie werden deshalb nicht zur Beschreibung eines möglichen Schadens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / $\geq$ 65 Jahre)
- Geschlecht (w / m)
- Ethnie (weiß / andere)
- Zirrhose (kompensierte Zirrhose / keine Zirrhose / keine Angabe)
- 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 Patienten darüber hinaus:

- Ansprechen auf Vortherapie (kein Ansprechen / Rückfall)

Eine Berechnung des Interaktionstests für die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal IL28B-Genotyp war für die Fragestellung 3 nicht möglich, da in einer Subgruppe in beiden Behandlungsgruppen 100 % der Patienten ein Ereignis hatten.

Für die Studie ASTRAL-2 liegen für die Nutzenbewertung Subgruppenanalysen zu allen relevanten Effektmodifikatoren nur für das Surrogat SVR12 vor. Für die Endpunkte SF-36, SUE, Abbruch wegen UE und Ermüdung liegen Subgruppenanalysen nur für die Merkmale Alter, Geschlecht, Zirrhose, HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn und Vorbehandlung vor. Zu den Endpunkten Gesamtmortalität, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sind keine Subgruppenanalysen verfügbar.

Für die Studie ASTRAL-3 werden aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse zu Mortalität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität führen können, ausschließlich Subgruppenanalysen für das Surrogat SVR12 und den Endpunkt Abbruch wegen UE betrachtet. Für das SVR12 liegen dabei Subgruppenanalysen zu allen relevanten Effektmodifikatoren vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen Subgruppenanalysen nur für die Merkmale Alter, Geschlecht, Zirrhose, HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn und Vorbehandlung vor.

Alle weiteren vom pU in Modul 4 A betrachteten Effektmodifikatoren werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dabei ist anzumerken, dass der pU selbst keine Subgruppenergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens von SOF/VEL heranzieht, da er für keinen Effektmodifikator eine fazitrelevante Effektmodifikation sieht. Eine fazitrelevante Effektmodifikation schließt der pU nach seiner Methodik aus, sobald sich die KI der für ein Merkmal untersuchten Subgruppen überlappen. Diesem Vorgehen wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht gefolgt.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von SOF/VEL herangezogen.

2.14.2.6 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 herangezogen.

2.14.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

2.14.2.7.1 Studiendesign und Population

Der pU legt im Dossier umfangreich weitere Untersuchungen zu den Fragestellungen vor, für die er keine direkt vergleichenden RCT identifiziert hat. Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Für nicht adjustierte historische Vergleiche (Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7) stellt der pU das Design der RCT dar, aus denen er für Intervention und Vergleichstherapie einzelne

Studienarme in die Nutzenbewertung einschließt. Patientencharakteristika legt der pU überwiegend für die gesamten Studienarme vor, nicht aber für die aus seiner Sicht für diese Vergleiche relevanten Teilpopulationen. Aus zusammenfassenden Angaben kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, ob die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika im Rahmen der nicht adjustierten historischen Vergleiche gegeben ist. Die Angaben zu Patientencharakteristika aus weiteren Untersuchungen werden nicht weiter kommentiert, da sich aus diesen ohnehin kein Zusatznutzen ableiten lässt (siehe Abschnitte 2.3, 2.4, 2.7 und 2.11). Aus diesem Grund wird darüber hinaus auch auf die Kommentierung der Angaben des pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse verzichtet.

2.14.2.7.2 Ergebnisse

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 zu SOF/VEL Daten 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.

Für die Fragestellungen 1.1, 4.1 und 7 entspricht dies der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.3, 2.7 und 2.11).

Für die Fragestellung 1.2 leitet der pU für den Endpunkt schwere UE ($\text{Grad} \geq 3$) einen dramatischen Effekt im Sinne einer 10-fachen Verbesserung zugunsten von SOF/VEL ab und beansprucht auf dieser Basis einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von SOF/VEL. Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt. Der Endpunkt schwere UE ($\text{Grad} \geq 3$) ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3). Dessen ungeachtet ist die zusätzliche Unsicherheit der Ergebnisse für die Nebenwirkungen im vorgelegten historischen Vergleich aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsräumen (12 Wochen) so hoch, dass aus den vorliegenden Daten nicht mit hinreichender Sicherheit ein dramatischer Effekt und damit ein Zusatznutzen von SOF/VEL abgeleitet werden kann (zur ausführlicher Kommentierung siehe Abschnitt 2.4).

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität führt der pU keine nicht adjustierten historischen Vergleiche durch. Er gibt an, dass es im Rahmen von nicht adjustierten historischen Vergleichen innerhalb der deutschen Nutzenbewertung keine methodischen Ansätze zur Ableitung des Zusatznutzens bei stetigen Merkmalen gäbe. Er geht jedoch nicht von Behandlungseffekten aus, die in der Größenordnung eines dramatischen Effekts liegen. Um diese Annahme zu stützen, stellt der pU die Ergebnisse für die gesamten von ihm herangezogenen Studienarme dar, nicht jedoch für die jeweils relevante Teilpopulation dieser Studienarme. Das Vorgehen des pU bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da sich auf Basis der vorgelegten nicht adjustierten historischen Vergleiche aus

den oben beschriebenen Gründen kein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lässt.

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

Für die Fragestellungen 4.2, 5, 6 und 8 leitet der pU jeweils einen Zusatznutzen von SOF/VEL auf Basis verschiedener Überlegungen ab. Er legt dabei ausschließlich Daten zu SOF/VEL vor, ohne diesen (geeignete) vergleichende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenüberzustellen. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um den Zusatznutzen von SOF/VEL zu bewerten (siehe Abschnitt 2.14.2.8.2).

2.14.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.14.2.8.1 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 direkt vergleichenden Studien

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

Der pU beschreibt für die Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 seine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des Verzerrungspotenzials vom pU. Darüber hinaus wurden teilweise andere Endpunkte für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Zur Kommentierung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 2.14.2.4.2. Zur Auswahl der Endpunkte siehe Abschnitt 2.14.2.4.3.

Zudem beschreibt der pU für beide Studien, ob aus seiner Sicht generell die Ableitung von Belegen, Hinweisen oder Anhaltspunkten möglich ist.

Laut Angaben des pU sind aus der Studie ASTRAL-2 generell Hinweise abzuleiten, nur für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität könnten wegen des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Dem Vorgehen des pU wird nur teilweise gefolgt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung können aus der Studie ASTRAL-2 maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden, da die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie reduziert ist (siehe Abschnitt 2.5.2.2).

Aus der Studie ASTRAL-3 kann aus Sicht des pU für den Endpunkt SVR12 ein Beleg abgeleitet werden, da die Bedingungen zur Ableitung eines Beleges aus einer Studie gemäß IQWiG-Methodenpapier für diesen Endpunkt erfüllt seien. Für den Endpunkt Abbruch wegen

UE kann gemäß pU ein Hinweis abgeleitet werden und für alle weiteren Endpunkte könnten aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Dem Vorgehen des pU wird nur teilweise gefolgt.

Für alle in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte der Studie ASTRAL-3 können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden. Zudem war eine quantitative Auswertung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen nicht für alle Endpunkte möglich und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Kommentar zu weiteren Untersuchungen

Der pU unterteilt seine Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise bei den weiteren Untersuchungen in „nicht adjustierte historische Vergleiche“ (Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7) und „Betrachtung einzelner Behandlungsgruppen“ (Fragestellungen 4.2, 5, 6 und 8).

Auf Basis der nicht adjustierten historischen Vergleiche lässt sich für die vorliegenden Fragestellungen jeweils kein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten (siehe Abschnitte 2.3, 2.4, 2.7 und 2.11). Auch aus der Betrachtung der Ergebnisse einzelner Behandlungsgruppen durch den pU für die Fragestellungen 4.2, 5, 6 und 8 lässt sich auf Basis der vom pU vorgebrachten Argumentation kein Zusatznutzen von SOF/VEL ableiten (siehe Abschnitt 2.14.2.8.2). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die weiteren Untersuchungen werden daher nicht kommentiert.

2.14.2.8.2 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 direkt vergleichenden Studien

Fragestellung 2: CHC Genotyp 2, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

Für Fragestellung 2 beansprucht der pU insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU beruht zum einen auf einem statistisch signifikanten Effekt für den Endpunkt SVR12, aus dem der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Zum anderen leitet er aus dem Endpunkt Gesamtrate UE einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Patienten ≥ 65 Jahre und aus den Effekten für die von ihm berücksichtigten spezifischen UE Fatigue und Schlaflosigkeit jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patienten ab.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Aus den Ergebnissen der Studie ASTRAL-2 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die abweichende Einschätzung zum Zusatznutzen ergibt sich zum einen dadurch, dass der Effekt für den Endpunkt SVR12, der als Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom berücksichtigt wurde, als nicht quantifizierbar angesehen wird. Die Ergebnisse für SVR12 sind zudem mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung teilweise vom pU abweichende Endpunkte berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Fragestellung 3: CHC Genotyp 3, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

Für Fragestellung 3 beansprucht der pU insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Einschätzung des pU beruht zum einen auf einem statistisch signifikanten Effekt für den Endpunkt SVR12, aus dem der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Zum anderen leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Abbruch wegen UE, jeweils Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die von ihm betrachteten spezifischen UE trockene Haut und Anämie und einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Trial Outcome Index des FACIT-F ab.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Aus den Ergebnissen der Studie ASTRAL-3 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die abweichende Einschätzung zum Zusatznutzen resultiert zum einen daraus, dass für den Endpunkt SVR12 ein Anhaltspunkt (und nicht ein Beleg) abgeleitet wurde, der zudem als nicht quantifizierbar angesehen wird. Darüber hinaus wurde für den Endpunkt Abbruch wegen UE statt eines Hinweises ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden festgestellt. Weitere vom pU für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Endpunkte wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.14.2.4.3).

Kommentar zu weiteren Untersuchungen

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

Für Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7 legt der pU nicht adjustierte historische Vergleiche vor, einen Zusatznutzen leitet der pU allerdings nur für Fragestellung 1.2 ab. Für Fragestellungen 1.1, 4.1 und 7 gilt für den pU ein Zusatznutzen als nicht belegt. Daher werden diese Fragestellungen nicht weiter kommentiert. Eine abweichende Einschätzung ergibt sich jedoch für die Fragestellung 1.2, diese wird nachfolgend kommentiert.

Fragestellung 1.2: CHC Genotyp 1, Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für Fragestellung 1.2 beansprucht der pU insgesamt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die Ableitung beruht auf einer nach Einschätzung des pU dramatischen Effekt für den Endpunkt schwere UE (Grad ≥ 3). Dieser Effekt bestimmt auch die Gesamtaussage

des pU zu dieser Fragestellung, da er für keinen weiteren Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede beobachtet hat.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Zwar wurden für den Endpunkt schwere UE ($\text{Grad} \geq 3$) sowie (nach eigener Berechnung) für den Endpunkt SUE statistisch signifikante Effekte zugunsten von SOF/VEL beobachtet. Der Endpunkt schwere UE ($\text{Grad} \geq 3$) ist für die vorliegende Nutzenbewertung allerdings nicht relevant. Dessen ungeachtet bleibt unklar, ob in der für die Fragestellung 1.2 vorliegenden Situation mit hinreichender Sicherheit ein dramatischer Effekt zugunsten von SOF/VEL vorliegt: Die Effektschätzer für diese Endpunkte sind neben der bereits hohen Unsicherheit des nicht adjustierten historischen Vergleichs mit Unsicherheit durch unterschiedliche Beobachtungsdauern behaftet (siehe Abschnitt 2.4). Daher ist für diese Endpunkte kein Zusatznutzen belegt. Für keinen weiteren Endpunkt wurden statistisch signifikante Effekte beobachtet. Insgesamt ist für Fragestellung 1.2 daher ein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 stellt der pU ausschließlich Daten zu SOF/VEL dar, da weder direkt vergleichende Studien mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie noch für die Durchführung nicht adjustierter historischer Vergleiche geeignete RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert wurden. Für die Fragestellung 8 hat der pU auf die Durchführung der Informationsbeschaffung zu Studien mit der Vergleichstherapie komplett verzichtet, da diese keine antivirale Therapie darstelle.

Der pU beansprucht für jede dieser Fragestellungen jeweils einen Zusatznutzen für SOF/VEL und führt hierfür aus, aus welchen Gründen auch ohne direkt oder indirekt vergleichende Evidenz für diese Fragestellungen ein Zusatznutzen gezeigt werden könne.

Der Argumentation des pU wird für keine der Fragestellungen gefolgt. Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten kann jeweils kein Zusatznutzen von SOF/VEL abgeleitet werden. Im Folgenden werden die Ausführungen des pU pro Fragestellung kommentiert.

Fragestellung 4.2: CHC Genotyp 4, Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für Fragestellung 4.2 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber LDV/SOF ab. Seine Einschätzung zum Zusatznutzen basiert auf Ergebnissen der Patienten mit CHC Genotyp 4 und kompensierter Zirrhose aus einem Studienarm der RCT ASTRAL-1. In diesem Studienarm wurden Patienten über 12 Wochen mit SOF/VEL behandelt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie LDV/SOF wurden über die Recherchen des pU keine relevanten RCT identifiziert. Insgesamt hat der pU somit keine vergleichenden Daten vorgelegt. Der pU beschreibt dennoch, dass sich der Zusatznutzen von SOF/VEL aus der verkürzten Behandlungsdauer von SOF/VEL (12 Wochen) im Vergleich zu LDV/SOF (24 Wochen) ergäbe. Diese biete einen Vorteil für

SVR12 und führe zu einer relevanten Vermeidung von UE. In der vorgelegten Teilpopulation der Studie ASTRAL-1 erreichten alle Patienten mit CHC Genotyp 4 und kompensierter Zirrhose nach 12-wöchiger Behandlung mit SOF/VEL das SVR12, es traten keine für die Nutzenbewertung relevanten Nebenwirkungen auf (SUE und Abbruch wegen UE).

Der Annahme des pU, dass die Therapie mit SOF/VEL zu einem Vorteil für SVR12 und einer relevanten Vermeidung von UE im Vergleich zu LDV/SOF führt, wird ohne zugrunde liegende Evidenz zur Vergleichstherapie nicht gefolgt. Aus einer Verkürzung der Behandlungsdauer von SOF/VEL allein kann kein Zusatznutzen (insbesondere mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie) abgeleitet werden. Insgesamt ist damit der Zusatznutzen von SOF/VEL für Patienten mit Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose nicht belegt.

Dessen ungeachtet gibt es zur Vergleichstherapie LDV/SOF für Patienten mit Genotyp 4 und kompensierter Zirrhose Evidenz aus den einarmigen Studien SYNERGY und GS-US-337-1119, die den vom pU postulierten Vorteil hinsichtlich SVR12 und Nebenwirkungen infrage stellt. In diesen Studien wurde eine Behandlung mit LDV/SOF über 12 Wochen bei Patienten mit CHC Genotyp 4 und kompensierter Zirrhose (relevante Teilpopulation für die Fragestellung) und ohne Zirrhose untersucht. Zwar identifiziert der pU beide Studien über seine Recherchen, schließt sie jedoch aus. Zum einen wird das vom pU durch die fehlende Randomisierung begründet (für Einschlusskriterien des pU siehe Abschnitt 2.14.2.1). Zum anderen entspräche die Anwendungsdauer von LDV/SOF über 12 Wochen nicht der allgemein empfohlenen Dosierung der Fachinformation.

Die Argumentation des pU, dass die beiden genannten einarmigen Studien aufgrund der Behandlungsdauer von 12 Wochen für die vorliegende Fragestellung nicht relevant seien, ist nicht abschließend nachvollziehbar, zumal der pU die beiden Studien bereits in einem früheren Verfahren zu der Vergleichstherapie LDV/SOF selbst als relevant eingestuft hat, ohne hierbei auf die Behandlungsdauer bei den Patienten mit kompensierter Zirrhose einzugehen [47].

Auch für Patienten mit kompensierter Zirrhose kann eine Behandlung mit LDV/SOF über 12 statt 24 Wochen in Betracht gezogen werden, sofern die Patienten ein geringes Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben [3]. Auch wenn der pU für diese in der Fachinformation beschriebene Patientengruppe keine separaten Auswertungen der Studien SYNERGY und GS-US-337-1119 vorlegt, geben die Ergebnisse der Patienten mit CHC Genotyp 4 (mit und ohne Zirrhose) Anlass dazu, den vom pU postulierten Vorteil von SOF/VEL hinsichtlich SVR12 und Nebenwirkungen infrage zu stellen. Die SVR12-Rate lag in der Studie SYNERGY bei den Patienten mit CHC Genotyp 4 bei 95 %, in der Studie GS-US-337-1119 bei 93 % (bei der Teilpopulation der Patienten mit Zirrhose sogar bei 100 %). Unter allen Patienten mit CHC Genotyp 4 hatte lediglich ein Patient der Studie SYNERGY ein SUE nach 12 Wochen Behandlung, in der Studie GS-US-337-1119 traten gar keine SUE auf. In beiden Studien gab es keine Abbrüche

wegen UE [48]. Dass sich die Raten der UE unter weiteren 12 Wochen Behandlung so deutlich erhöhen würden, dass dadurch eine „relevante Vermeidung von Nebenwirkungen“ unter SOF/VEL erreicht werden könnte, ist spekulativ.

Fragestellungen 5: CHC Genotyp 5, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

Für Fragestellung 5 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber PEG + RBV ab. Seine Einschätzung zum Zusatznutzen basiert auf Ergebnissen der Patienten mit CHC Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose aus einem Studienarm der RCT ASTRAL-1. In diesem Studienarm wurden Patienten über 12 Wochen mit SOF/VEL behandelt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie PEG + RBV wurde über die Recherchen des pU zwar eine potenziell relevante RCT, Berg 2006, identifiziert [21]. In dieser Studie wurden jedoch nur 2 Patienten mit CHC Genotyp 5 eingeschlossen, sodass eine Berechnung von Effektschätzern vom pU als nicht sinnvoll betrachtet wurde. Insgesamt legt der pU damit keine vergleichenden Daten vor.

Der pU beschreibt dennoch, dass sich der Zusatznutzen von SOF/VEL (12 Wochen Behandlungsdauer) im Vergleich zu PEG + RBV (48 Wochen Behandlungsdauer) aus einem dramatischen Effekt hinsichtlich des SVR und der Vermeidung von UE aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer ergeben würde. Im vorgelegten Studienarm der ASTRAL-1 erreichten 97 % der Patienten mit CHC Genotyp 5 nach 12-wöchiger Behandlung mit SOF/VEL das SVR12, bei 6 % der Patienten traten SUE auf.

Zur Untermauerung seiner Einschätzung hinsichtlich des SVR stellt der pU beispielhafte Evidenz [22,23] zu SVR-Raten bei Patienten mit CHC Genotyp 5 nach Behandlung mit PEG + RBV gegenüber. Er beschreibt, dass eine mindestens 70 %ige SVR12-Rate bei Behandlung mit PEG + RBV erforderlich wäre, um die Voraussetzung für einen dramatischen Effekt nicht zu erfüllen. Aus der Literatur sei bekannt, dass Patienten mit CHC Genotyp 5 bei 48-wöchiger Behandlung mit PEG + RBV lediglich SVR-Raten von etwa 55 % erreichten [22,23]. Daher sei von einem dramatischen Effekt hinsichtlich SVR auszugehen, sodass ein erheblicher Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber PEG + RBV vorläge.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen leitet der pU einen Zusatznutzen aufgrund der bekannten Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der unter der Intervention SOF/VEL verkürzten Behandlungsdauer (ohne dazu Evidenz aufgearbeitet zu haben) ab.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Da die vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens vorgelegten Daten aus der Literatur zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht systematisch recherchiert und bewertet sind, ist die Vollständigkeit der vorgelegten Vergleichsdaten unklar. Folglich sind die Daten der vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen für diese Fragestellung für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Insgesamt ist damit der Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose nicht belegt.

Dessen ungeachtet ist es nicht nachvollziehbar, warum der pU für die Vergleichstherapie die Einschlusskriterien für den Studieneinschluss auf ausschließlich RCT einschränkt (siehe Abschnitt 2.14.2.1). In der Studie ASTRAL-1 wurden Patienten mit Genotyp 5 entgegen den Angaben des pU nicht randomisiert eingeschlossen. Damit entspricht die relevante Teilpopulation der Studie ASTRAL-1 überdies nicht den eigenen Einschlusskriterien für die weiteren Untersuchungen des pU.

Fragestellungen 6: CHC Genotyp 6, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

Für Fragestellung 6 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber PEG + RBV ab. Seine Einschätzung zum Zusatznutzen basiert auf Ergebnissen der Patienten mit CHC Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose aus jeweils einem Studienarm der RCT ASTRAL-1 und einen Studienarm der RCT GS-US-342-0102. Die Patienten wurden jeweils über 12 Wochen mit SOF/VEL behandelt. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie PEG + RBV wurden über die Recherchen des pU keine relevanten RCT identifiziert. Der pU hat somit keine vergleichenden Daten vorgelegt.

Der pU beschreibt dennoch, dass sich der Zusatznutzen von SOF/VEL (12 Wochen Behandlungsdauer) im Vergleich zu PEG + RBV (48 Wochen Behandlungsdauer) aus einem dramatischen Effekt hinsichtlich des SVR und der Vermeidung von UE aufgrund der verkürzten Behandlungsdauer ergeben würde. In den vorgelegten Studienarmen der ASTRAL-1 und GS-US-342-0102 erreichten alle Patienten mit CHC Genotyp 6 nach 12-wöchiger Behandlung mit SOF/VEL das SVR12. Bei einem Patienten (2,4 %) der ASTRAL-1-Studie trat ein SUE auf, ansonsten wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Nebenwirkungen beobachtet.

Zur Untermauerung seiner Einschätzung hinsichtlich des SVR stellt der pU beispielhafte Evidenz [24] zu SVR-Raten bei Patienten mit CHC Genotyp 6 nach Behandlung mit PEG + RBV gegenüber. Er beschreibt, dass eine mindestens 90 %ige SVR12-Rate bei Behandlung mit PEG + RBV erforderlich wäre, um die Voraussetzung für einen dramatischen Effekt nicht zu erfüllen. Aus der Literatur sei bekannt, dass Patienten mit CHC Genotyp 6 bei 48-wöchiger Behandlung mit PEG + RBV lediglich SVR-Raten von etwa 65 % erreichten [24]. Daher sei von einem dramatischen Effekt hinsichtlich SVR auszugehen, sodass ein erheblicher Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber PEG + RBV vorläge.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen leitet der pU einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der bekannten Nebenwirkungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der unter der Intervention SOF/VEL verkürzten Behandlungsdauer (ohne dazu Evidenz aufgearbeitet zu haben) ab.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Da die vom pU zur Ableitung des Zusatznutzens vorgelegten Daten aus der Literatur zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht systematisch recherchiert und bewertet sind, ist die Vollständigkeit der vorgelegten Vergleichsdaten unklar. Folglich sind die Daten der vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen für diese

Fragestellung für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Insgesamt ist damit der Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose nicht belegt.

Dessen ungeachtet zeigt die vom pU zitierte Meta-Analyse [24], dass das mittlere SVR der eingeschlossenen Studien nach 48 Wochen Behandlung bei 80 % lag und nicht wie vom pU angegeben bei 65 %. Für einzelne in diese Meta-Analyse eingeschlossene Studien wurden sogar SVR-Raten von bis zu 93 % gezeigt. Dies ist eine Größenordnung des SVR, die den vom pU postulierten dramatischen Effekt infrage stellt.

Fragestellung 8: CHC Genotyp 2 bis 6, Patienten mit dekomensierter Zirrhose

Für Fragestellung 8 leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber BSC ab. Seine Einschätzung zum Zusatznutzen basiert auf Ergebnissen der Patienten mit CHC Genotyp 2 bis 4 mit dekomensierter Zirrhose aus einem Studienarm der RCT ASTRAL-4. Die Patienten wurden über 12 Wochen mit SOF/VEL behandelt. Für die Vergleichstherapie führt der pU keine Informationsbeschaffung durch, da BSC keine antivirale Therapie sei. Insgesamt legt der pU damit keine vergleichenden Daten für diese Fragestellung vor.

Der pU beschreibt dennoch, dass SOF/VEL im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie mit einer SVR von 90 % und einem günstigen Nebenwirkungsprofil per se einen Zusatznutzen besäße.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Das SVR ist für die Patienten der vorliegenden Fragestellung, bei denen bereits eine dekomensierte Zirrhose aufgetreten ist, nicht mehr als geeigneter Endpunkt anzusehen (siehe Abschnitt 2.14.2.9.4). Dem Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen aufgrund eines dramatischen Effekts bezüglich SVR abzuleiten, wird somit nicht gefolgt. Insgesamt ist der Zusatznutzen für Patienten mit Genotyp 2 bis 6 und dekomensierter Zirrhose nicht belegt.

Zudem ist die Bewertung des Schadens von SOF/VEL ohne systematische Aufbereitung der Evidenz zur Vergleichstherapie „keine antivirale Therapie“ nicht möglich. Die Studie ASTRAL-4 umfasste darüber hinaus lediglich Patienten mit Genotypen 2, 3 und 4. Aussagen zu Patienten mit Genotypen 5 und 6 sind daher unabhängig von den oben genannten Aspekten auf Basis der Studie ASTRAL-4 nicht möglich.

2.14.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.14.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von SOF/VEL eingesetzt.

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

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

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7 damit, dass für keine der genannten Fragestellungen direkt vergleichende Studien mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert worden seien und außerdem Brückenkomparatoren für einen adjustierten indirekten Vergleich fehlten. Somit wären historische Vergleiche als beste verfügbare Evidenz durchgeführt worden.

Diese Begründung ist in der vorliegenden Situation nachvollziehbar. Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis solcher Vergleiche sind dann jedoch allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht. Dies ist im vorliegenden Fall für alle 4 vom pU genannten Fragestellungen (1.1, 1.2, 4.1 und 7) nicht gegeben.

Neben den an dieser Stelle vom pU benannten Fragestellungen präsentiert er unter den weiteren Untersuchungen auch die Fragestellungen 4.2, 5, 6 und 8. Er stellt hier jeweils Daten aus einzelnen Studienarmen zur Intervention dar ohne diesen (geeignete) systematisch recherchierte und bearbeitete Daten für die Vergleichstherapie gegenüberzustellen. Laut Angaben des pU könne ein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch ohne direkt oder indirekt vergleichende Evidenz für diese Fragestellungen gezeigt werden.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die vom pU vorgelegten Daten für diese Fragestellungen sind für eine Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.14.2.8.2).

2.14.2.9.3 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.

2.14.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu dem Endpunkt SVR. In Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) beschreibt er zum einen, dass er das SVR als Surrogatendpunkt für die durch die CHC bedingte Morbidität betrachtet [49-67]. Zum anderen führt er aus, warum das SVR aus seiner Sicht als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist.

Der pU gibt zum SVR an, dass sich die Patientenrelevanz durch die klare Korrelation zwischen der Morbidität, Mortalität und dem Vorliegen des HCV abbilden würde. Es komme bei Patienten, die ein SVR erreichen, zu einer Senkung des Risikos für die Entstehung von schwerwiegenden Leberkomplikationen wie Zirrhose, Leberversagen und Karzinomen. Der pU sieht den Zusatznutzen auf Basis des SVR infolge als grundsätzlich quantifizierbar.

Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz des SVR und der Quantifizierbarkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens auf dessen Basis wird nicht gefolgt. Die vom pU dargelegten Ausführungen 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 HCC bewertet [51,62,68]. Diese Einschätzung beruht jedoch auf Daten aus Beobachtungsstudien [51,62,68], in denen keine Patienten mit einer bereits bestehenden dekompensierten Zirrhose untersucht wurden beziehungsweise (für einzelne Studien [57,69]) keine Ergebnisse zu dieser Patientengruppe berichtet wurden. Es bleibt unklar, welche Bedeutung das Erreichen des SVR bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose hat, also solchen Patienten, die bereits eine schwere Leberkomplikation erlitten haben. Dies wurde bereits in einem früheren Verfahren zu LDV/SOF diskutiert [47]. Die Unsicherheit über die mittel- und langfristigen Effekte des SVR (beispielsweise hinsichtlich Mortalität) bei diesen Patienten wird auch in Leitlinien adressiert [70]. Im vorliegenden Dossier macht der pU zu Patienten mit dekompensierter Zirrhose keine differenzierten Angaben. Das SVR wird daher für Patienten, bei denen bereits eine dekompensierte Zirrhose aufgetreten ist, nicht als geeigneter Endpunkt angesehen.

Für Patienten ohne Zirrhose oder für Patienten mit kompensierter Zirrhose wird das SVR dagegen als ausreichend valides Surrogat herangezogen. Da der pU keine neuen Daten zur Validierung des SVR vorgelegt hat, wird der Endpunkt 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 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (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 Sofosbuvir/Velpatasvir als erwachsene Patienten mit einer CHC-Virusinfektion [5].

Die Zielpopulation umfasst Patienten mit Genotyp 1 bis 6 einschließlich Patienten mit einer HIV-Koinfektion und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation.

SOF/VEL wird bei Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose angewendet. Für Patienten mit dekomensierter Zirrhose wird SOF/VEL in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Auch für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose kann laut Fachinformation eine Kombination mit Ribavirin erwogen werden [5].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht der therapeutische Bedarf für die medikamentöse Behandlung der HCV-Infektion insbesondere für 3 Bereiche:

- Vereinfachung bisheriger Therapieregime,
- hocheffektive Therapie bei allen HCV-Genotypen,
- Therapie von Patienten mit dekomensierter Lebererkrankung.

Verglichen mit den bisherigen Therapieoptionen ermöglicht SOF/VEL laut pU eine Interferon- und Ribavirin-freie pangenotypische Behandlung von Patienten mit HCV-Genotyp-1- bis -6-Infektion, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Laut pU bedeutet SOF/VEL eine Verbesserung derzeit verfügbarer Therapien in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte Heilung, Nebenwirkungen und Behandlungsdauer. Die Kombinationstherapie vereinfacht bisherige Therapiealgorithmen, weil die Therapie nicht mehr genotypspezifisch erfolgen muss. In Kombination mit Ribavirin wird auch eine hochwirksame pangenotypische und kurze 12-wöchige Behandlung von Patienten mit dekomensierter Zirrhose möglich, für die bisher nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung standen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht von einer Prävalenz der HCV-Infektion in der deutschen Bevölkerung von 0,3 % bis 0,6 % aus [71-73]. Diese Prävalenzraten wurden aus einer Studie, die in den Jahren 1993

bis 1996 durchgeführt wurde, ermittelt. Hier wurde die Prävalenz auf Grundlage des Nachweises von HCV-Antikörpern bestimmt [71]. Zum anderen liegen diesen Prävalenzangaben die Daten des Robert Koch-Instituts aus dem Bundes-Gesundheitssurvey aus dem Jahre 1998 und aus einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland aus den Jahren 2008 bis 2011 zugrunde. In diesen Querschnitterhebungen wurde die Prävalenz auf Basis des Nachweises von HCV-Antikörpern und von Virus-RNA ermittelt [72,73].

Der pU weist daraufhin, dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher ist. In diesen Studien, die in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurden, sind spezifische Patienten- und Risikogruppen (z. B. Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten oder i.v.-Drogenkonsumenten) unterrepräsentiert.

Für die weitere Berechnung wird der Mittelwert aus den 3 Publikationen von Palitzsch et al. (1999), Thierfelder et al. (1999) und Poethko-Müller et al. (2013) gebildet, der 0,45 % beträgt [71-73]. Um eine mögliche Unterschätzung zu adressieren, rundet der pU auf 0,5 % auf.

Zur Bestimmung der Bezugspopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU die Altersgruppe der GKV-Versicherten unter 15 Jahre (8 901 313 Personen) sowie ein Anteil von 60 % (2 146 472 Personen) aus der Altersgruppe der 15- bis unter 20-Jährigen der Versicherten von der Gesamtzahl der GKV-Versicherten (70 737 497 Personen) zum 01.07.2015 ab [74-76].

Die Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahren schätzt der pU somit auf 59 689 712. Unter Zugrundelegung der oben genannten Prävalenzraten ergibt sich laut pU eine Zielpopulation von 298 448 (179 069 bis 358 138) erwachsenen gesetzlich versicherten Patienten mit CHC in Deutschland (einschließlich nicht diagnostizierter Patienten).

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Die geschätzte Prävalenz umfasst sowohl unentdeckte als auch diagnostizierte Fälle.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass es schwierig ist, die zukünftige Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung vorherzusagen. Er nimmt eine tendenziell niedrigere Prävalenz und Inzidenz der HCV-Infektion an.

Weil Daten aus validen Verlaufsstudien fehlen, ist laut pU insbesondere eine Einschätzung der zukünftigen Prävalenz und Inzidenz der einzelnen Genotypen schwierig. Aufgrund der optimierten interferonfreien direkt antiviralen Therapien zur Behandlung der HCV-Infektion durch Genotyp 1 erwartet der pU jedoch eine weitere Abnahme des Anteils von Patienten mit einer Infektion durch diesen Genotyp.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.13 zu entnehmen.

Ausgehend von der oben berechneten GKV-Zielpopulation, die sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten umfasst, teilt der pU die Patientengruppen insbesondere nach den Kriterien

- 1) Genotyp (1 bis 6; Genotyp 1a oder 1b),
- 2) Zirrhosestatus (ohne Zirrhose, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose).

Er begründet dies mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA, unterschiedlicher Behandlungsdauer laut Fachinformation und einem nach seiner Ansicht unterschiedlich therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Zu 1): Für die Einteilung der Zielpopulation nach dem Genotyp legt der pU die Publikation Hüppe et al. (2008) [77] zugrunde, da diese Studie wegen des großen Stichprobenumfangs von 10 326 Patienten mit CHC in Deutschland als repräsentativ angesehen werden kann. Daraus ergeben sich folgende Anteile: Genotyp 1 = 61,7 %, Genotyp 2 = 6,9 %, Genotyp 3 = 28,0 %, Genotyp 4 = 3,2 %, Genotyp 5 und Genotyp 6 = jeweils 0,1 %. Diese Angaben sind plausibel.

Zu 2): Den Anteil der Patienten mit Zirrhose setzt der pU basierend auf der Publikation von Hüppe et al. (2008) unabhängig vom Genotyp mit 6,6 % an [77]. Weiterhin geht der pU davon aus, dass jährlich 3,9 % dieser Patienten eine dekomensierte Zirrhose entwickeln. Als Begründung verweist der pU auf die tragenden Gründe zum G-BA-Beschluss zu Ledipasvir/Sofosbuvir [78] und eine Studie, in der 384 Zirrhosepatienten aus 7 europäischen Universitätskliniken 1982 und 1992 beobachtet wurden [79].

Der vom pU für alle Genotypen angesetzte Anteil von Patienten mit Zirrhose ist nicht nachvollziehbar. Aus der Publikation von Hüppe et al. (2008) lässt sich dieser Anteil von 6,6 % ausschließlich für Genotyp 1 ableiten [77]. Für die Genotypen 2, 3 und 4 können jeweils spezifische Anteile von 4,9 %, 2,9 % bzw. 5,3 % für Patienten mit Zirrhose ermittelt werden (Berechnung der Anteile bezogen auf alle Patienten, bei denen eine sonografische Untersuchung der Leber durchgeführt wurde) [77].

Da bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zum Teil Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose zusammengefasst werden, sind die vom pU berechneten Zahlen in der Größenordnung plausibel. Davon ausgenommen sind die Angaben für die Gruppe Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose. Unter Zugrundelegung eines Zirrhoseanteils von 5,3 % für Genotyp 4 lässt sich eine Anzahl von 482 Patienten ermitteln im Vergleich zu den vom pU angegebenen 606 Patienten [77].

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

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

Der G-BA hat in Abhängigkeit vom Genotyp und Zirrhosestatus verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (siehe Abschnitt 2.2).

Für die Peginterferon alfa gibt der pU Kosten für Peginterferon alfa-2a an. Für die Ribavirin berechnet der pU die Kosten für das Präparat Copegus.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3-5,20,80-82].

Die Behandlungsdauer von Sofosbuvir/Velpatasvir gibt der pU entsprechend der Fachinformation mit 12 Wochen an [5].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3-5,20,80-82].

SOF/VEL wird gemäß der Fachinformation 1-mal täglich in einer Gesamtdosis von 400 mg/100 mg verabreicht [5]. Ribavirin muss in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht werden. Der pU nimmt ein Durchschnittsgewicht von 70 kg an, sodass sich ein Verbrauch von 1000 mg/Tag für Ribavirin ergibt.

3.2.3 Kosten

SOF/VEL ist erstmalig zum 01.08.2016 in der Lauer-Taxe gelistet. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 20 991,06 € für eine Packung mit 56 Tabletten.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt ausschließlich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Falle der dualen Therapie Peginterferon alfa-2a und Ribavirin an. Hier berechnet der pU Kosten in Höhe von 89,50 € für eine einmalige Bestimmung der HCV-RNA in der 12. Behandlungswoche. Entsprechend der Fachinformation von Peginterferon alfa-2a wird die HCV-RNA Bestimmung insbesondere für die Genotypen 1 bis 4 empfohlen [82].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für SOF/VEL mit 62 973,18 bzw. mit 65 042,68 € für die Kombination von SOF/VEL mit Ribavirin. Die angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. Diese Angaben sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Auf Basis einer Analyse von Arzneimittelverordnungen für die Wirkstoffe Peginterferon und Ribavirin insbesondere für die Jahre 2010 bis 2013 [83,84] sowie für verschiedene direkt antiviral wirkende Substanzen für den Zeitraum Februar bis März 2015 [85] schätzt der pU dass zukünftig jährlich zwischen 11 500 und 22 900 (im Mittel 17 200) Patienten mit CHC mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt werden. Ausgehend von 17 200 Patienten ergibt sich laut pU somit ein Versorgungsanteil von rund 6 % bezogen auf die Patienten in der Zielpopulation insgesamt (n = 298 448).

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Berechnung der Größe der Zielpopulation ist nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel.

Für die Gruppe der Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose ergeben eigene Berechnung eine Anzahl von 482 Patienten ermitteln im Vergleich zu den vom pU angegebenen 606 Patienten.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von SOF/VEL und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

SOF/VEL 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 sind je nach Teilfragestellung unterschiedlich.

Tabelle 39 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 39: Sofosbuvir/Velpatasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^b
Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Sofosbuvir plus Ribavirin	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^b
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 dekomensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC Genotyp 2–6 mit dekomensierter Zirrhose	Best supportive Care	Zusatznutzen nicht belegt
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		

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 Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 40: 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	1	Patienten mit CHC-Genotyp 1		Das Vorgehen des pU zur Berechnung der Größe der Zielpopulation ist nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Für die Gruppe der Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose ergeben eigene Berechnung eine Anzahl von 482 Patienten ermitteln im Vergleich zu den vom pU angegebenen 606 Patienten.
	1.1	Patienten ohne Zirrhose	171 990	
	1.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	11 679	
	2	Patienten mit CHC-Genotyp 2		
		Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	20 540	
	3	Patienten mit CHC-Genotyp 3		
		Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	83 351	
	4	Patienten mit CHC-Genotyp 4		
	4.1	Patienten ohne Zirrhose	8920	
	4.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	606	
	5	Patienten mit CHC-Genotyp 5		
		Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	297	
	6	Patienten mit CHC-Genotyp 6		
		Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	297	
	7	Patienten mit CHC-Genotyp 1		
		Patienten mit dekomensierter Zirrhose	474	
	8	Patienten mit CHC-Genotyp 2–6		
		Patienten mit dekomensierter Zirrhose	295 ^b	
a: Angaben des pU b: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir				

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 41: 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), Behandlungsdauer	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
1	Patienten mit CHC-Genotyp 1			Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Sofosbuvir/Velpatasvir und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel.
1.1	Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL, 12 Wochen	62 973,18 ^b	
		LDV/SOF, 8–24 Wochen	37 767,67–113 302,98 ^b	
		OBV/OTV/R + DSV (ggf. + RBV ^c), 12 Wochen	50 143,05 ^b (ggf. + 2069,50)	
1.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL, 12 Wochen	62 973,18 ^b	
		LDV/SOF, 12–24 Wochen	56 651,49–113 302,98 ^b	
2	Patienten mit CHC-Genotyp 2			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL, 12 Wochen	62 973,18 ^b	
		SOF + RBV ^c , 12–24 Wochen	49 619,86–99 212,07 ^b	
3	Patienten mit CHC-Genotyp 3			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL (ggf. + RBV ^c), 12 Wochen	62 973,18 ^b (ggf. + 2069,50)	
		SOF + RBV ^c , 24 Wochen	99 212,07 ^b	
4	Patienten mit CHC-Genotyp 4			
4.1	Patienten ohne Zirrhose	SOF/VEL, 12 Wochen	62 973,18 ^b	
		LDV/SOF, 12–24 Wochen	56 651,49–113 302,98 ^b	
		OBV/OTV/R + RBV ^c , 12 Wochen	47 752,51 ^b	
4.2	Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL, 12 Wochen	62 973,18 ^b	
		LDV/SOF, 12–24 Wochen	56 651,49–113 302,98 ^b	

(Fortsetzung)

Tabelle 41: 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), Behandlungsdauer	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
5	Patienten mit CHC-Genotyp 5			siehe oben
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL, 12 Wochen	62 973,18 ^b	
		PEG alfa ^d + RBV ^c , 48 Wochen	20 521,68 ^e	
6	Patienten mit CHC-Genotyp 6			
	Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL, 12 Wochen	62 973,18 ^b	
		PEG alfa ^d + RBV ^c , 48 Wochen	20 521,68 ^e	
7	Patienten mit CHC-Genotyp 1			
	Patienten mit dekomensierter Zirrhose	SOF/VEL + RBV ^c , 12 Wochen	65 042,68 ^b	
		LDV/SOF + RBV ^c , 12 Wochen	58 720,99 ^b	
8	Patienten mit CHC-Genotyp 2–6			
	Patienten mit dekomensierter Zirrhose	SOF/VEL + RBV ^c , 12 Wochen	65 042,68 ^b	
		BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. c: Für die Ribavirin berechnet der pU die Kosten für das Präparat Copegus. d: Für die Peginterferon alfa gibt der pU Kosten für Peginterferon alfa-2a an. e: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon; PTV: Paritaprevir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir				

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 weitere Anpassung präsentiert.

„Die Behandlung mit SOF/VEL sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat.

Die empfohlene Dosis von SOF/VEL beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit.

Tabelle 1-18: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen

Patientengruppe^a	Behandlung und Dauer
<i>Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose</i>	<i>SOF/VEL für 12 Wochen Die Zugabe von RBV kann bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden</i>
<i>Patienten mit dekomensierter Zirrhose</i>	<i>SOF/VEL + RBV für 12 Wochen</i>
<i>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation</i>	

Tabelle 1-19: Anleitung für die Dosierung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa bei Patienten mit dekomensierter Zirrhose

Patient	Dosis RBV
<i>Zirrhose der Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klasse B vor Transplantation:</i>	<i>1.000 mg pro Tag für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg</i>
<i>Zirrhose CPT-Klasse C vor Transplantation Zirrhose CPT-Klasse B oder C nach Transplantation</i>	<i>Die Anfangsdosis beträgt 600 mg und kann, wenn sie gut vertragen wird, bis auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg) erhöht werden. Wird die Anfangsdosis nicht gut vertragen, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.</i>

Bei Patienten mit GT 3 und kompensierter Zirrhose (vor oder nach Transplantation) beträgt die empfohlene Dosis RBV 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg).

Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren, kann die Behandlung mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen in Betracht gezogen werden, wenn ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, Kindern und Jugendlichen <18 Jahre und Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL nicht untersucht.

SOF/VEL sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir, mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren enthalten. Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit Efavirenz-haltigen Therapien oder Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen. Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, verringern die Konzentration von Velpatasvir. Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit SOF/VEL engmaschig zu überwachen. Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF/VEL und Digoxin wird die Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatranetexilat wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Patienten, die gleichzeitig Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) und SOF/VEL erhalten, sollten auf mit TDF-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird SOF/VEL nicht empfohlen.“

5 Literatur

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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Gilead. HARVONI 90 mg/400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Gilead. SOVALDI 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Gilead. EPCLUSA 400 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. [Zugriff: 07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. N Engl J Med 2015; 373(27): 2599-2607.
7. Everson GT, Towner WJ, Davis MN, Wyles DL, Nahass RG, Thuluvath PJ et al. Sofosbuvir with velpatasvir in treatment-naïve noncirrhotic patients with genotype 1 to 6 hepatitis C virus infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2015; 163(11): 818-826.
8. Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ et al. Sofosbuvir plus velpatasvir combination therapy for treatment-experienced patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2015; 163(11): 809-817.
9. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370(20): 1889-1898.
10. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2014; 370(16): 1483-1493.
11. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370(20): 1879-1888.
12. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2014; 383(9916): 515-523.

13. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(6): 645-653.
14. Bourliere M, Bronowicki JP, De Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015; 15(4): 397-404.
15. Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourliere M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. *Liver Int* 2016; 36(1): 42-48.
16. 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.
17. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
19. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015; 385(9986): 2502-2509.
20. Abbvie. Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
21. Berg C, Goncales FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M et al. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006; 13(7): 435-440.
22. D'Heygere F, George C, Van Vlierberghe H, Decaestecker J, Nakad A, Adler M et al. Efficacy of interferon-based antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 5: a meta-analysis of two large prospective clinical trials. *J Med Virol* 2011; 83(5): 815-819.
23. Devaki P, Jencks D, Yee BE, Nguyen MH. Sustained virologic response to standard interferon or pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 5: systematic review and meta-analysis of ten studies and 423 patients. *Hepatol Int* 2015; 9(3): 431-437.
24. Wang X, Liu F, Wei F, Ren H, Hu H. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 6: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(6): e100128.

25. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015; 373(27): 2618-2628.
26. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149(3): 649-659.
27. Gilead Sciences. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination plus ribavirin in subjects with chronic HCV with advanced liver disease or post-liver transplant: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.2015 [Zugriff: 17.05.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255>.
28. 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.
29. 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.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simeprevir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-18 [online]. 28.08.2014 [Zugriff: 17.09.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 239). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-18_Simeprevir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir [online]. [Zugriff: 22.09.2016]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>.
32. Robert Koch-Institut. Hepatitis C Neuerkrankungen nach Alter und Geschlecht 2015 [online]. In: SurvStat@RKI 2.0. 08.02.2016. URL: <http://www3.rki.de/SurvStat>.
33. European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60(2): 392-420.

34. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hofer H et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften (2/15): Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/ Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V. [online]. 18.02.2016. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_S3_Hepatitis-C-Addendum_2015-02.pdf.
35. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2010; 48(2): 289-351.
36. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. Gastroenterology 2013; 144(7): 1450-1455.e2.
37. Food and Drug Administration. Guidance for industry: chronic hepatitis C virus infection: developing direct-acting antiviral drugs for treatment; draft guidance [online]. 2013 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>.
38. 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.
39. 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.
40. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(5): 811-819.
41. 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.
42. Facit.org. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale: summary of development and validation. June 2, 2008 Update [online]. 02.06.2008 [Zugriff: 08.11.2013]. URL: <http://www.facit.org/Login>.

43. Butt Z, Lai JS, Rao D, Heinemann AW, Bill A, Cella D. Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) scale. *J Psychosom Res* 2013; 74(1): 64-68.
44. Reilly Associates. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, hepatitis C, V2.0; (WPAI:Hepatitis C) [online]. [Zugriff: 09.12.2013]. URL: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Hep_C_English_US_original.doc.
45. Gilead Sciences. GSI grading scale for severity of adverse events and laboratory abnormalities. 2012.
46. NIAID DAIDS Regulatory Support Center. Division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0 [online]. [Zugriff: 26.11.2013]. URL: http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 07.04.2015 [Zugriff: 13.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-150/2015-04-07_Wortprotokoll_end_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir (Addendum zum Auftrag A14-44): Auftrag A15-14 [online]. 30.04.2015 [Zugriff: 03.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 300). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-14_Addendum-zum-Auftrag-A14-44_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf.
49. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011; 52(7): 889-900.
50. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308(24): 2584-2593.
51. 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.
52. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123(2): 483-491.
53. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999; 131(3): 174-181.

54. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005; 142(2): 105-114.
55. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 1999; 30(4): 653-659.
56. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1998; 129(2): 94-99.
57. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Intervirology* 2007; 50(1): 16-23.
58. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147(10): 677-684.
59. Braks RE, Ganne-Carrie N, Fontaine H, Paries J, Grando-Lemaire V, Beaugrand M et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. *World J Gastroenterol* 2007; 13(42): 5648-5653.
60. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45(3): 579-587.
61. Manos MM, Zhao WK, Shvachko VA, Volkova N, Quesenberry CP. Long term outcomes in patients treated with Peg-interferon/Ribavirin therapy for hepatitis C: the substantial effect of sustained viral response (SVR) on liver disease, mortality, and diabetes; 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, abstract PL-3. 2009.
62. 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.
63. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(6): 509-516.e1.
64. Siebert U, Sroczynski G. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *Ger Med Sci* 2003; 1: Doc07.

65. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5): 1147-1158.
66. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Touloumi G, Karafoulidou A, Ketikoglou J, Kitis GE et al. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(10): 1121-1130.
67. Teoh NC, Farrell GC. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J* 2004; 34(6): 324-337.
68. 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.
69. Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Habu D et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2007; 27(2): 186-191.
70. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63(1): 199-236.
71. Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(11): 1215-1220.
72. 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): 707-715.
73. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortsch R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen* 1999; 61(Sonderheft 2): S110-S114.
74. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe (Alter: alle Altersgruppen, Geschlecht: beide Geschlechter, Kassenart: gesetzliche Krankenkassen insgesamt) [online]. [Zugriff: 11.03.2016]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
75. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe (Alter: unter 15 Jahre, Geschlecht: beide Geschlechter, Kassenart: gesetzliche Krankenkassen insgesamt) [online]. [Zugriff: 11.03.2016]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

76. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe (Alter: 15 bis unter 20 Jahre, Geschlecht: beide Geschlechter, Kassenart: gesetzliche Krankenkassen insgesamt) [online]. [Zugriff: 11.03.2016]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
77. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland: eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Z Gastroenterol 2008; 46(1): 34-44.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Ledipasvir/Sofosbuvir [online]. 21.05.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf.
79. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112(2): 463-472.
80. Abbvie. Exviera 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
81. Roche. Copegus: Fachinformation [online]. 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. Roche. Pegasys 90/135/180 Mikrogramm: Fachinformation [online]. 06.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
83. Häussler B, Höer A, Hempel E (Ed). Arzneimittel-Atlas 2013: der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin: Springer; 2013.
84. Häussler B, Höer A, Hempel E. Arzneimittel-Atlas - 2014 Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. In. Berlin: 2014.
85. Deutsches Arzneiprüfungsinstitut. Hepatitis C: neue Wirkstoffe im Vergleich. 2015; 160(35): 2623-2626.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**A.1 – Fragestellung 2: CHC Genotyp 2, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose**

Tabelle 42: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL (12W) N = 134	SOF + RBV (12W) N = 132
ASTRAL-2		
Gesamtrate UE	92 (68,7)	101 (76,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	9 (6,8)
Anämie	0 (0)	8 (6,1)
Herzerkrankungen	1 (0,7)	7 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (29,1)	41 (31,1)
Übelkeit	14 (10,4)	19 (14,4)
Erbrechen	5 (3,7)	8 (6,1)
Abdominalschmerz	5 (3,7)	7 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (23,1)	51 (38,6)
Ermüdung	20 (14,9)	47 (35,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (26,9)	30 (22,7)
Infektion der oberen Atemwege	8 (6,0)	5 (3,8)
Sinusitis	7 (5,2)	5 (3,8)
Nasopharyngitis	8 (6,0)	2 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (13,4)	25 (18,9)
Arthralgie	6 (4,5)	8 (6,1)
Rückenschmerzen	2 (1,5)	7 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (23,9)	41 (31,1)
Kopfschmerz	24 (17,9)	29 (22,0)
Schwindelgefühl	3 (2,2)	8 (6,1)
Psychiatrische Erkrankungen	19 (14,2)	38 (28,8)
Schlaflosigkeit	6 (4,5)	18 (13,6)
Angst	8 (6,0)	8 (6,1)
Reizbarkeit	4 (3,0)	9 (6,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (10,4)	21 (15,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (7,5)	21 (15,9)
Pruritus	6 (4,5)	7 (5,3)
Ausschlag	2 (1,5)	7 (5,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV (Fortsetzung)

a: MedDRA Version 18.0

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

Tabelle 43: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 0,5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL (12W) N = 134	SOF + RBV (12W) N = 132
SOC^a		
PT^a		
ASTRAL-2		
Gesamtrate SUE	2 (1,5)	2 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	0 (0)
Abdominalschmerz	1 (0,7)	0 (0)
Enteritis	1 (0,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,7)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0	1 (0,8)
Arthralgie	0	1 (0,8)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (0,8)
Depression	0	1 (0,8)
a: MedDRA Version 18.0		
CHC: chronische Hepatitis C; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen		

Tabelle 44: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 0,5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL (12W) N = 134	SOF + RBV (12W) N = 132
ASTRAL-2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	0 (0)
Aufmerksamkeitsstörungen	1 (0,7)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (0,7)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0)
Angst	1 (0,7)	0 (0)
a: MedDRA Version 18.0 CHC: chronische Hepatitis C; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen		

A.2 – Fragestellung 3: CHC Genotyp 3, Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose

Tabelle 45: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL (12W) N = 277	SOF + RBV (24W) N = 275
ASTRAL-3		
Gesamtrate UE	245 (88,4)	260 (94,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,7)	28 (10,2)
Anämie	1 (0,4)	24 (8,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	117 (42,2)	138 (50,2)
Übelkeit	46 (16,6)	58 (21,1)
Diarrhoe	20 (7,2)	21 (7,6)
Dyspepsie	9 (3,2)	30 (10,9)
Obstipation	13 (4,7)	21 (7,6)
Abdominalschmerz	10 (3,6)	19 (6,9)
Erbrechen	8 (2,9)	20 (7,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	100 (36,1)	153 (55,6)
Ermüdung	71 (25,6)	105 (38,2)
Asthenie	16 (5,8)	26 (9,5)
Fieber	4 (1,4)	14 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	95 (34,3)	113 (41,1)
Nasopharyngitis	34 (12,3)	33 (12,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (4,0)	30 (10,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (5,1)	18 (6,5)
Appetit vermindert	8 (2,9)	14 (5,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	63 (22,7)	92 (33,5)
Rückenschmerzen	25 (9,0)	20 (7,3)
Arthralgie	10 (3,6)	22 (8,0)
Muskelspasmen	13 (4,7)	16 (5,8)
Myalgie	10 (3,6)	15 (5,5)
Erkrankungen des Nervensystems	113 (40,8)	131 (47,6)
Kopfschmerz	90 (32,5)	89 (32,4)
Schwindelgefühl	15 (5,4)	21 (7,6)
Aufmerksamkeitsstörungen	7 (2,5)	14 (5,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL (12W) N = 277	SOF + RBV (24W) N = 275
ASTRAL-3		
Gesamtrate UE	245 (88,4)	260 (94,5)
Psychiatrische Erkrankungen	87 (31,4)	134 (48,7)
Schlaflosigkeit	31 (11,2)	74 (26,9)
Reizbarkeit	23 (8,3)	40 (14,5)
Angst	7 (2,5)	21 (7,6)
Schlafstörung	9 (3,2)	15 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (15,2)	86 (31,3)
Husten	14 (5,1)	35 (12,7)
Dyspnoe	8 (2,9)	22 (8,0)
Belastungsdyspnoe	3 (1,1)	20 (7,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	44 (15,9)	92 (33,5)
Pruritus	8 (2,9)	35 (12,7)
Ausschlag	15 (5,4)	14 (5,1)
trockene Haut	2 (0,7)	25 (9,1)
a: MedDRA Version 18.0 CHC: chronische Hepatitis C; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen		

Tabelle 46: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 0,5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL (12W) N = 277	SOF + RBV (24W) N = 275
ASTRAL-3		
Gesamtrate SUE	6 (2,2)	15 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,7)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	2 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	3 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	2 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	2 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	2 (0,7)
a: MedDRA Version 18.0 CHC: chronische Hepatitis C; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen		

Tabelle 47: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC und im PT $\geq 0,5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. SOF + RBV

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOF/VEL (12W) N = 277	SOF + RBV (24W) N = 275
ASTRAL-3		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	0 (0)	9 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	3 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	2 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	5 (1,8)
Schlaflosigkeit	0 (0)	3 (1,1)
a: MedDRA Version 18.0 CHC: chronische Hepatitis C; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir; vs.: versus; W: Wochen		

Anhang B – Ergänzende Darstellung der vom pU für die Fragestellungen 1.1, 1.2, 4.1 und 7 eingeschlossenen Studien**B.1 – Fragestellung 1.1: CHC Genotyp 1, Patienten ohne Zirrhose**

Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit SOF/VEL						
ASTRAL-1	RCT (stratifiziert nach Genotyp und Zirrhosestatus), doppelblind, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1, nicht ermittelbar, 1, 2, 4, 5 ^b und 6, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^c	<u>Behandlung 12W:</u> Gr. 1: SOF/VEL (N = 625) Gr. 2: Placebo (N = 116) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 ohne Zirrhose: Gr. 1 (n = 255)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	81 Zentren in Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 07/2014–09/2015 Datenschnitt für Interimsanalyse für SVR12: 26.06.2015 ^e	primär: SVR12 sekundär: SVR24 ^f , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
GS-US-342-0102	RCT (stratifiziert nach Genotyp), offen, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 ohne Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Genotyp 1: Gr. 1: SOF + VEL (25 mg) (N = 27) Gr. 2: SOF + VEL (100 mg) (N = 28) Genotyp 3: Gr. 3: SOF + VEL (25 mg) (N = 27) Gr. 4: SOF + VEL (100 mg) (N = 28) Genotyp 2, 4, 5 und 6: Gr. 5: SOF + VEL (25 mg) (N = 23) Gr. 6: SOF + VEL (100 mg) (N = 22)	Screening: bis zu 42 Tagen Behandlung: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis zu 30 Tagen)	48 Zentren in den USA 04/2013–08/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS-US-342-0102 (Fortsetzung)			<u>Behandlung 8W:</u> Genotyp 1: Gr. 7: SOF + VEL (25 mg) (N = 30) Gr. 8: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 30) Gr. 9: SOF + VEL (100 mg) (N = 29) Gr. 10: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 31) Genotyp 2: Gr. 11: SOF + VEL (25 mg) (N = 26) Gr. 12: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 25) Gr. 13: SOF + VEL (100 mg) (N = 27) Gr. 14: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 26) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 ohne Zirrhose: Gr. 2 (n = 28)			

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS-US-342-0109	RCT (stratifiziert nach Genotyp und Zirrhosestatus), offen, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 und 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Genotyp 3 ohne Zirrhose Gr. 1: SOF + VEL (25 mg) (N = 26) Gr. 2: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 28) Gr. 3: SOF + VEL (100 mg) (N = 27) Gr. 4: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 26) Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose Gr. 5: SOF + VEL (25 mg) (N = 26) Gr. 6: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 25) Gr. 7: SOF + VEL (100 mg) (N = 27) Gr. 8: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 26) Genotyp 1 ^g Gr. 9: SOF + VEL (25 mg) (N = 27) Gr. 10: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 29) Gr. 11: SOF + VEL (100 mg) (N = 27) Gr. 12: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 29) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 ohne Zirrhose: Gr. 11 (n = 18)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	58 Zentren in Australien, Neuseeland, USA 06/2013–08/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF						
ION-1	RCT (stratifiziert nach Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b und Zirrhosestatus), offen, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	<u>Behandlung 24W:</u> Gr. 1: LDV/SOF (N = 217) Gr. 2: LDV/SOF + RBV (N = 218) <u>Behandlung 12W:</u> Gr. 3: LDV/SOF (N = 217) Gr. 4: LDV/SOF + RBV (N = 218) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 ohne Zirrhose: Gr. 3 (n = 176)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	100 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 09/2012–04/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
ION-2	RCT (stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b, Zirrhosestatus und Ansprechen auf vorherige HCV-Therapie), offen, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	<u>Behandlung 24W:</u> Gr. 1: LDV/SOF (N = 110) Gr. 2: LDV/SOF + RBV (N = 111) <u>Behandlung 12W:</u> Gr. 3: LDV/SOF (N = 109) Gr. 4: LDV/SOF + RBV (N = 111) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 ohne Zirrhose: Gr. 3 (n = 87)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	64 Zentren in den USA 01/2013–02/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ION-3	RCT (stratifiziert nach Genotyp [1a oder 1b]), offen, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Gr. 1: LDV/SOF (N = 216) <u>Behandlung 8W:</u> Gr. 2: LDV/SOF + RBV (N = 216) Gr. 3: LDV/SOF (N = 215) ⁱ davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 ohne Zirrhose: Gr. 1 (n = 216)	Screening: bis zu 42 Tagen Behandlung: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	59 Zentren in den USA 05/2013–03/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
LONESTAR	RCT (stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b, in der Kohorte 2 zusätzlich nach Vorliegen / Nichtvorliegen einer Zirrhose), offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Kohorte 1 (Therapienaive ohne Zirrhose): <u>Behandlung 8W:</u> Gr. 1: LDV/SOF (N = 20) ⁱ Gr. 2: LDV/SOF + RBV (N = 21) <u>Behandlung 12W:</u> Gr. 3: LDV/SOF (N = 19) Kohorte 2 (Therapieerfahrene): <u>Behandlung 12W:</u> Gr. 4: LDV/SOF (N = 19) Gr. 5: LDV/SOF + RBV (N = 21) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 ohne Zirrhose: Gr. 3 (n = 19) Gr. 4 (n = 8)	Screening: bis zu 42 Tagen Behandlung: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: bis 24 Wochen ^d (inklusive SUE, weitere UE wurden nur 30 Tage nachbeobachtet)	1 Studienzentrum in den USA 10/2012–01/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS-US-337-0113 (Japan)	RCT (stratifiziert nach Zirrhosestatus, bei Therapieerfahrenen zusätzlich nach Ansprechen auf vorherige HCV-Therapie), offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Therapienaive: Gr. 1: LDV/SOF (N = 78) Gr. 2: LDV/SOF + RBV (N = 81) Therapieerfahrene: Gr. 3: LDV/SOF (N = 79) Gr. 4: LDV/SOF + RBV (N = 80) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 ohne Zirrhose: Gr. 1 (n = 65) Gr. 3 (n = 52)	Screening: bis zu 42 Tagen Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	19 Zentren ^j in Japan 10/2013–08/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A. b: Patienten mit Genotyp 5 wurden nicht randomisiert in den Interventionsarm SOF/VEL 12 Wochen (Gr. 1) eingeschlossen. c: Etwa 20 % der Studienpopulation konnten therapieerfahren sein, und etwa 20 % der Studienpopulation konnten eine kompensierte Zirrhose haben. d: Bei HCV-RNA $\geq$ LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende oder bestätigtem Rückfall zu einem späterem Zeitpunkt erfolgte keine weitere Nachbeobachtung bis 24 Wochen. e: Laut Angaben des pU im Dossier lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lediglich ein Interimsstudienbericht vom 08.09.2015 und kein finaler Studienbericht vor. f: Daten zum SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut pU noch nicht verfügbar g: Etwa 50 % der Patienten mit Genotyp 1 sollten eine kompensierte Zirrhose haben. h: Etwa 20 % der Studienpopulation sollten eine kompensierte Zirrhose haben. i: Der Vergleich SOF/VEL (12W) vs. LDV/SOF (8W) wird im Dossier nicht berücksichtigt. j: Ein Zentrum wurde gemäß GCP für den finalen Studienbericht wegen Non-Compliance ausgeschlossen, sodass Daten für 18 Zentren vorlagen. CHC: chronische Hepatitis C; GCP: Good Clinical Practice; Gr.: Gruppe; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; 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; vs.: versus; W: Wochen						

Tabelle 49: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit SOF/VEL		
ASTRAL-1	Gr. 1: SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen	Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: - blutzellenstimulierende Wirkstoffe - systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) - Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können
	Dosisanpassung nicht erlaubt	
GS-US-342-0102	Gr. 2: SOF (400 mg) + VEL (100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen	
	Dosisanpassung nicht erlaubt	
GS-US-342-0109	Gr. 11: SOF (400 mg) + VEL (100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen	
	Dosisanpassung nicht erlaubt	
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF		
ION-1	Gr. 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen	Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: - blutzellenstimulierende Wirkstoffe - systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) - Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können
	Dosisanpassung nicht erlaubt	
LONESTAR	Gr. 3 und 4: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen	
	Dosisanpassung nicht erlaubt	
GS-US-337-0113 (Japan)	Gr. 1 und 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen	
	Dosisanpassung nicht erlaubt	
ION-2	Gr. 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen	Innerhalb 21 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: - blutzellenstimulierende Wirkstoffe - systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) - Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können
	Dosisanpassung nicht erlaubt	
ION-3	Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen	
	Dosisanpassung nicht erlaubt	
a: Es werden nur die vom pU ausgewerteten Arme dargestellt. CHC: chronische Hepatitis C; Gr.: Gruppe; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus		

B.2 – Fragestellung 1.2: CHC Genotyp 1, Patienten mit kompensierter Zirrhose

Tabelle 50: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit SOF/VEL						
ASTRAL-1	RCT (stratifiziert nach Genotyp und Zirrhosestatus), doppelblind, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp nicht ermittelbar, 1, 2, 4, 5 ^b und 6, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^c	<u>Behandlung 12W:</u> Gr. 1: SOF/VEL (N = 625) Gr. 2: Placebo (N = 116) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 mit kompensierter Zirrhose: Gruppe 1 (n = 73)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	81 Zentren in Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 07/2014–09/2015 Datenschnitt für Interimsanalyse für SVR12: 26.06.2015 ^e	primär: SVR12 sekundär: SVR24 ^f , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS-US-342-0109	RCT (stratifiziert nach Genotyp und Zirrhosestatus), offen, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 und 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Genotyp 3 ohne Zirrhose Gr. 1: SOF + VEL (25 mg) (N = 26) Gr. 2: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 28) Gr. 3: SOF + VEL (100 mg) (N = 27) Gr. 4: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 26) Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose Gr. 5: SOF + VEL (25 mg) (N = 26) Gr. 6: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 25) Gr. 7: SOF + VEL (100 mg) (N = 27) Gr. 8: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 26) Genotyp 1 ^g Gr. 9: SOF + VEL (25 mg) (N = 27) Gr. 10: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 29) Gr. 11: SOF + VEL (100 mg) (N = 27) Gr. 12: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 29) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 mit kompensierter Zirrhose: Gr. 11 (n = 7)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	58 Zentren in Australien, Neuseeland, USA 06/2013–08/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF						
ION-1	RCT (stratifiziert nach Genotyp 1a, 1b oder gemischt 1a/1b und Zirrhosestatus), offen, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^h	<u>Behandlung 24W:</u> Gr. 1: LDV/SOF (N = 217) Gr. 2: LDV/SOF + RBV (N = 218) <u>Behandlung 12W:</u> Gr. 3: LDV/SOF (N = 217) Gr. 4: LDV/SOF + RBV (N = 218) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 mit kompensierter Zirrhose: Gr. 1 (n = 33)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	100 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 09/2012–04/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
ION-2	RCT (stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b, Zirrhosestatus und Ansprechen auf vorherige HCV-Therapie), offen, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^h	<u>Behandlung 24W:</u> Gr. 1: LDV/SOF (N = 110) Gr. 2: LDV/SOF + RBV (N = 111) <u>Behandlung 12W:</u> Gr. 3: LDV/SOF (N = 109) Gr. 4: LDV/SOF + RBV (N = 111) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 mit kompensierter Zirrhose: Gr. 1 (n = 22)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	64 Zentren in den USA 01/2013–02/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SIRIUS	RCT (stratifiziert nach Genotyp 1a oder 1b und Ansprechen auf vorherige HCV-Therapie), doppelblind, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 24W:</u> Gr. 1: LDV/SOF + Placebo (N = 77) Gr. 2: Placebo für 12W danach LDV/SOF + RBV für 12W (N = 78) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 mit kompensierter Zirrhose: Gr. 1 (n = 77 bzw. n = 78) ⁱ	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	20 Zentren in Frankreich 09/2013–11/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.

b: Patienten mit Genotyp 5 wurden nicht randomisiert in den Interventionsarm SOF/VEL 12 Wochen (Gr. 1) eingeschlossen.

c: Etwa 20 % der Studienpopulation konnten therapieerfahren sein, und etwa 20 % der Studienpopulation konnten eine kompensierte Zirrhose haben.

d: Bei HCV-RNA $\geq$ LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende oder bestätigtem Rückfall zu einem späterem Zeitpunkt erfolgte keine weitere Nachbeobachtung bis 24 Wochen.

e: Laut Angaben des pU im Dossier lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lediglich ein Interimsstudienbericht vom 08.09.2015 und kein finaler Studienbericht vor.

f: Daten zum SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut pU noch nicht verfügbar

g: Etwa 50 % der Patienten sollten eine kompensierte Zirrhose haben.

h: Etwa 20 % der Studienpopulation sollten eine kompensierte Zirrhose haben.

i: Ein Patient, der in Gruppe 2 randomisiert wurde, hat die Behandlung von Gruppe 1 erhalten und wurde aus der Analyse für den SVR12 und SVR24 ausgeschlossen (n = 77). Für die Analyse von Nebenwirkungen wurde der Patient nach der tatsächlichen Behandlung Gruppe 1 zugeordnet (n = 78).

CHC: chronische Hepatitis C; Gr.: Gruppe; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification); n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 51: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit SOF/VEL		
ASTRAL-1	Gr. 1: SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich oral für 12 Wochen Dosisanpassung nicht erlaubt	Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: - blutzellenstimulierende Wirkstoffe - systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper)
GS-US-342-0109	Gr. 11: SOF (400 mg) + VEL (100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen Dosisanpassung nicht erlaubt	Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF		
ION-1	Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 24 Wochen Dosisanpassung nicht erlaubt	Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: - blutzellenstimulierende Wirkstoffe - systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper)
SIRIUS	Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich + RBV Placebo 2-mal täglich, oral für 24 Wochen Dosisanpassung von LDV/SOF nicht erlaubt	Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können
ION-2	Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 24 Wochen Dosisanpassung nicht erlaubt	Innerhalb 21 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: - blutzellenstimulierende Wirkstoffe - systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) - Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können
a: Es werden nur die die vom pU ausgewerteten Arme dargestellt. CHC: chronische Hepatitis C; Gr.: Gruppe; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus		

B.3 – Fragestellung 4.1: CHC Genotyp 4, Patienten ohne Zirrhose

Tabelle 52: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit SOF/VEL						
ASTRAL-1	RCT (stratifiziert nach Genotyp und Zirrhosestatus), doppelblind, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp nicht ermittelbar, 1, 2, 4, 5 ^b und 6, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^c	<u>Behandlung 12W:</u> Gr. 1: SOF/VEL (N = 625) Gr. 2: Placebo (N = 116) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT4 ohne Zirrhose: Gr. 1 (n = 89)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis 30 Tage)	81 Zentren in Belgien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 07/2014–09/2015 Datenschnitt für Interimsanalyse für SVR12: 26.06.2015 ^e	primär: SVR12 sekundär: SVR24 ^f , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
GS-US-342-0102	RCT (stratifiziert nach Genotyp), offen, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 ohne Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Genotyp 1: Gr. 1: SOF + VEL (25 mg) (N = 27) Gr. 2: SOF + VEL (100 mg) (N = 28) Genotyp 3: Gr. 3: SOF + VEL (25 mg) (N = 27) Gr. 4: SOF + VEL (100 mg) (N = 28) Genotyp 2, 4, 5 und 6: Gr. 5: SOF + VEL (25 mg) (N = 23) Gr. 6: SOF + VEL (100 mg) (N = 22)	Screening: bis zu 42 Tagen Behandlung: 8 bzw. 12 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^d (UE bis zu 30 Tagen)	48 Zentren in den USA 04/2013–08/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
GS-US-342-0102 (Fortsetzung)			<u>Behandlung 8W:</u> Genotyp 1: Gr. 7: SOF + VEL (25 mg) (N = 30) Gr. 8: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 30) Gr. 9: SOF + VEL (100 mg) (N = 29) Gr. 10: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 31) Genotyp 2: Gr. 11: SOF + VEL (25 mg) (N = 26) Gr. 12: SOF + VEL (25 mg) + RBV (N = 25) Gr. 13: SOF + VEL (100 mg) (N = 27) Gr. 14: SOF + VEL (100 mg) + RBV (N = 26) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT4 ohne Zirrhose: Gr. 6 ^g (n = 7)			

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie OBV/PTV/R + RBV						
PEARL-1 Substudie 1	RCT (stratifiziert nach IL28B-Genotyp – CC oder Non-CC), offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 4 oder 1b ohne Zirrhose ^h	<u>Behandlung 12W:</u> Genotyp 4 Therapienaive: OBV/PTV/R (N = 44) OBV/PTV/R + RBV (N = 42) Genotyp 4 Therapieerfahrene: OBV/PTV/R + RBV (N = 49) Genotyp 1b Therapienaive: OBV/PTV/R (N = 42) Genotyp 1b Therapieerfahrene: OBV/PTV/R (N = 40) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT4 ohne Zirrhose: Therapienaive: OBV/PTV/R + RBV (N = 42) Therapieerfahrene: OBV/PTV/R + RBV (N = 49)	Screening: bis 35 Tage Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen	47 Zentren in: Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Türkei, Ungarn, und USA 08/2012–02/2015	primär: SVR12 sekundär: Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.
- b: Patienten mit Genotyp 5 wurden nicht randomisiert in den Interventionsarm SOF/VEL 12 Wochen (Gr. 1) eingeschlossen.
- c: Etwa 20 % der Studienpopulation konnten therapieerfahren sein, und etwa 20 % der Studienpopulation konnten eine kompensierte Zirrhose haben
- d: Bei HCV-RNA $\geq$ LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende oder bestätigtem Rückfall zu einem späterem Zeitpunkt erfolgte keine weitere Nachbeobachtung bis 24 Wochen.
- e: Laut Angaben des pU im Dossier lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lediglich ein Interimsstudienbericht vom 08.09.2015 und kein finaler Studienbericht vor.
- f: Daten zum SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut pU noch nicht verfügbar
- g: Unstimmigkeiten bez. Gruppenbezeichnung an verschiedenen Stellen im Dossier: in der SVR12 Ergebnistabelle als Gruppe 2 und in der Tabelle Charakterisierung der eingeschlossenen Studien als Gruppe 6 bezeichnet.
- h: Die Genotyp 1b Patienten ohne Zirrhose wurden eingeschlossen und behandelt vor dem Einschluss der Patienten mit Genotyp 4 (Gruppen vom pU als „Substudie 2“ bezeichnet).
- CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification); n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 53: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose, SOF/VEL vs. OBV/PTV/R + RBV

Studie	Intervention / Vergleichstherapie ^a	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit SOF/VEL		
ASTRAL-1	Gr. 1: SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen Dosisanpassung nicht erlaubt	Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: - blutzellenstimulierende Wirkstoffe - systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper)
GS-US-342-0102	Gr. 2: SOF (400 mg) + VEL (100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen Dosisanpassung nicht erlaubt	Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie OBV/PTV/R + RBV		
PEARL 1 Substudie 1	Genotyp 4 Therapienaive + Therapieerfahrene: OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen, oral, (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) für 12 Wochen	k. A. zu während der Studie verbotenen Medikationen
a: Es werden nur die vom pU ausgewerteten Arme dargestellt. CHC: chronische Hepatitis C; k. A.: keine Angabe; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus		

B.4 – Fragestellung 7: CHC Genotyp 1, Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Tabelle 54: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit SOF/VEL + RBV						
ASTRAL-4	RCT (stratifiziert nach Genotyp), offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp nicht ermittelbar, 1, 2, 3, 4, 5, und 6, mit dekompensierter Zirrhose (CPT Klasse B), ohne Lebertransplantation	<u>Behandlung 12W:</u> Gr. 1: SOF/VEL (N = 90) Gr. 2: SOF/VEL + RBV (N = 88) <u>Behandlung 24W:</u> Gr. 3: SOF/VEL (N = 90) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation mit GT1 mit dekompensierter Zirrhose (CPT Klasse B): Gr. 2 (n = 68)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: bis zu 24 Wochen ^b	47 Zentren in den USA 07/2014–11/2015 Datenschnitt für Interimsanalyse für SVR12: 08.09.2015 ^c	primär: SVR12 sekundär: SVR24 ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE (einschließlich Todesfälle)
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF + RBV						
SOLAR-1	RCT ^e , offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 und 4 mit fortgeschrittener Lebererkrankung vor und nach Lebertransplantation, mit / ohne Zirrhose	Kohorte A (vor Lebertransplantation) Gr. 1 (CPT Klasse B): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 30) Behandlung 24W (N = 29) Gr. 2 (CPT Klasse C): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 23) Behandlung 24W (N = 26)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen nach Ende der Behandlung oder nach Transplantation	29 Zentren in den USA 09/2013–03/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SOLAR-1 (Fortsetzung)			Kohorte B (nach Lebertransplantation) Gr. 3 (ohne Zirrhose): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 55) Behandlung 24W (N = 56) Gr. 4 (CPT Klasse A): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 26) Behandlung 24W (N = 25) Gr. 5 (CPT Klasse B): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 26) Behandlung 24W (N = 26) Gr. 6 (CPT Klasse C): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 6) Behandlung 24W (N = 4) Gr. 7 (Patienten mit FCH): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 4) Behandlung 24W (N = 3) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation der Kohorte A mit GT1 mit dekompensierter Zirrhose (CPT Klasse B), Behandlung 12W: Gr.1: (n = 30 ^f)			

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompenzierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF + RBV (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SOLAR-2	RCT ^d , offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC Genotyp 1 und 4 mit fortgeschrittener Lebererkrankung vor und nach Transplantation, mit / ohne Zirrhose	Kohorte A (vor Lebertransplantation) Gr. 1 (CPT Klasse B): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 28) Behandlung 24W (N = 28) Gr. 2 (CPT Klasse C): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 25) Behandlung 24W (N = 26) Kohorte B (nach Lebertransplantation) Gr. 3 (ohne Zirrhose): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 52) Behandlung 24W (N = 49) Gr. 4 (CPT Klasse A): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 34) Behandlung 24W (N = 33) Gr. 5 (CPT Klasse B): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 22) Behandlung 24W (N = 23) Gr. 6 (CPT Klasse C): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 3) Behandlung 24W (N = 5) Gr. 7 (Patienten mit FCH): LDV/SOF + RBV Behandlung 12W (N = 3) Behandlung 24W (N = 3) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation der Kohorte A mit GT1 mit dekompenzierter Zirrhose (CPT Klasse B), Behandlung 12W: Gr.1: (n = 23 ^b)	Screening: bis zu 42 Tage Behandlung: 12 bzw. 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen nach Ende der Behandlung oder nach Transplantation	34 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich 01/2014–08/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE (einschließlich Todesfälle)

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompenzierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF + RBV (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.

b: Bei HCV-RNA $\geq$ LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende oder bestätigtem Rückfall zu einem späterem Zeitpunkt erfolgte keine weitere Nachbeobachtung bis 24 Wochen.

c: Laut Angaben des pU im Dossier lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lediglich ein Interimsstudienbericht vom 13.10.2015 und kein finaler Studienbericht vor.

d: Daten zum SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung laut pU noch nicht verfügbar

e: Randomisiert wurde nur die Studiendauer (12 oder 24 Wochen). Vorher erfolgte die Aufteilung der Patienten in 2 Kohorten (vor und nach Lebertransplantation). Nach dem Schweregrad der Erkrankung (CPT Klasse) wurden die Kohorten in 2 beziehungsweise 5 weitere Gruppen unterteilt, diese wurden jeweils zu 12 oder 24 Wochen Behandlung randomisiert.

f: In der Gruppe wurde auch ein Patient mit GT4 eingeschlossen, dieser wurde in der SVR12 Auswertung nicht ausgeschlossen.

g: Der pU schließt in der SVR12 Auswertung die Patienten aus, die inzwischen ein Lebertransplantat erhalten haben.

CHC: chronische Hepatitis C; CPT: Child-Pugh-Turcotte; FCH: fibrosierende cholestatische Hepatitis; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification); n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; 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; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 55: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien– weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose, SOF/VEL vs. LDV/SOF + RBV

Studie	Intervention / Vergleichstherapie ^a	Vor- und Begleitmedikation
Studien mit SOF/VEL		
ASTRAL-4	Gr. 2: SOF/VEL (400 mg/100 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen, oral, (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Dosisanpassung für SOF/VEL war nicht erlaubt. RBV konnte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst oder abgesetzt werden, die Behandlung mit SOF/VEL durfte ohne RBV fortgesetzt werden.	▪ Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können (z. B. p-Glycoprotein Inhibitoren) ▪ Koloniestimulierende Faktoren waren innerhalb 3 Monate vor Studienanfang nicht erlaubt, während der Studie durften diese eingenommen werden
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF + RBV		
SOLAR-1	Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag ^b verteilt auf 2 Dosen, oral, (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Dosisanpassung für SOF/VEL war nicht erlaubt. RBV konnte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst oder abgesetzt werden, die Behandlung mit SOF/VEL durfte ohne RBV fortgesetzt werden.	Innerhalb 28 Tagen vor der ersten Studienvisite bis zum Ende der Behandlung waren verboten: ▪ systemische Immunsuppressiva (einschließlich Kortikosteroide, Azathioprin, monoklonale Antikörper) ▪ Medikamente oder pflanzliche Mittel welche die Pharmakokinetik der Medikation beeinflussen können (z. B. p-Glycoprotein-Inhibitoren oder -Induktoren)
SOLAR-2	Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag ^b verteilt auf 2 Dosen, oral, (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Dosisanpassung für SOF/VEL war nicht erlaubt. RBV konnte nach Ermessen des Prüfarztes und nach Angaben der Fachinformation angepasst oder abgesetzt werden, die Behandlung mit SOF/VEL durfte ohne RBV fortgesetzt werden.	▪ Koloniestimulierende Faktoren waren innerhalb 14 Tage vor Studienanfang nicht erlaubt, während der Studie durften diese eingenommen werden
a: Es werden nur die vom pU ausgewerteten Arme dargestellt. b: RBV Anfangsdosis: 600 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen, bei guter Verträglichkeit Auftitration bis zu 1000 oder 1200 mg RBV (gewichtsabhängig). CHC: chronische Hepatitis C; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, 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 der Beraterin / 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
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten 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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

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 pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, 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 und / oder hat die Einrichtung⁵, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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?

⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, für die Sie tätig sind, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?