

IQWiG-Berichte – Nr. 468

**Sofosbuvir/Velpatasvir  
(chronische Hepatitis C) –  
Addendum zum Auftrag A16-48**

**Addendum**

Auftrag: A16-73  
Version: 1.0  
Stand: 08.12.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C) – Addendum zum Auftrag A16-48

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

23.11.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-73

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Simone Johner
- Ulrich Grouven
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

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

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung des nachgereichten finalen Studienberichts zur Studie ASTRAL-5 (Patienten mit HIV-Koinfektion) .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>3</b>
<b>Anhang A – SVR12-Raten .....</b>	<b>4</b>

**Tabellenverzeichnis****Seite**

Tabelle 1: Vom pU vorgelegte Zusammenfassung der Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 – HCV-monoinfizierte und HIV-koinfizierte Patienten .....	4
---	---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CHC	chronische Hepatitis C
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SVR12	Sustained virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende
UE	unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.11.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-48 (Sofosbuvir/Velpatasvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) für Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) und einer Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-Koinfektion) keine Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorgelegt. Ergänzend hatte er die Ergebnisse der einarmigen Studie ASTRAL-5 auf Basis einer Kongresspräsentation [2] dargestellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Dossierbewertung hat der pU ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt [3], die über die Angaben im Dossier zu Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) [4] hinausgehen. Unter anderem handelt es sich dabei um den finalen Studienbericht zur Studie ASTRAL-5, für die im Dossier nur die Ergebnisse aus einer Präsentation vorlagen.

Der G-BA hat das IQWiG mit weiteren Auswertungen beauftragt. Die vom pU eingereichten Daten sollen unter der Fragestellung bewertet werden, ob sich unter Berücksichtigung des finalen Studienberichts der Studie ASTRAL-5 ein Zusatznutzen für HIV-koinfizierte Patienten mit Genotyp 1 bis 6 feststellen lässt, und inwieweit ein eventueller Zusatznutzen für die in den jeweiligen Genotypen gesamte Population (sowohl nicht koinfizierte als auch HIV-koinfizierte Patienten) abgeleitet werden kann.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Bewertung des nachgereichten finalen Studienberichts zur Studie ASTRAL-5 (Patienten mit HIV-Koinfektion)**

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU den finalen Studienbericht der Studie ASTRAL-5 nach [5]. Bei der Studie ASTRAL-5 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-III-Studie. Eingeschlossen in die Studie wurden erwachsene Patienten mit CHC des Genotyps 1 bis 4 und HIV-Koinfektion. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen SOF/VEL. Der pU präsentiert in seiner Stellungnahme eine Gegenüberstellung der in dieser Studie beobachteten Raten des dauerhaften virologischen Ansprechens 12 Wochen nach Therapieende (SVR12) bei HIV-koinfizierten Patienten mit den SVR12-Raten bei Hepatitis-C-Virus(HCV)-monoinfizierten Patienten für die jeweiligen HCV-Genotypen (siehe Tabelle 1 in Anhang A).

In die Studie ASTRAL-5 wurden keine Patienten mit den Genotypen 5 und 6 eingeschlossen. Aussagen zu diesen Patienten sind deshalb nicht möglich.

Die HIV-koinfizierten Patienten mit HCV-Genotyp 1 (N = 78) erreichen ähnliche SVR12-Ergebnisse wie die mono-infizierten Patienten. Der pU legt jedoch keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus präsentiert er auch keine Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) für HIV-koinfizierte Patienten mit Genotyp 1. Im Dossier und im Studienbericht präsentiert der pU ausschließlich die Ergebnisse zu UE für die Gesamtpopulation der Studie. Der Zusatznutzen kann allein auf Basis der SVR12-Ergebnisse unter SOF/VEL nicht beurteilt werden.

HIV-koinfizierte Patienten mit den HCV-Genotypen 2, 3 und 4 wurden nur in sehr geringer Zahl in die Studie ASTRAL-5 eingeschlossen (N = 5 bis 12). Auch für diese Patienten gibt es keine Angaben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und es fehlen Daten zu unerwünschten Ereignissen. Diese Daten wären allerdings aufgrund der geringen Patientenzahl auch wenig aussagekräftig. Auch für diese Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht beurteilbar.

Zusammenfassend sind auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von SOF/VEL bei Patienten mit CHC und einer HIV-Koinfektion möglich. Auch lassen sie keine Rückschlüsse darauf zu, inwieweit Ergebnisse der HCV-monoinfizierten Patienten auf Patienten mit CHC und HIV-Koinfektion übertragbar sind.



### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-48 [online]. 13.10.2016 [Zugriff: 23.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 448). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-48\\_Sofosbuvir-Velpatasvir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-48_Sofosbuvir-Velpatasvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. \*Wyles D, Brau N, Kottlilil S, Daar E, Workowski KLA, Adeyemi O et al. Sofosbuvir/Velpatasvir for 12 Weeks in Patients Coinfected With HCV and HIV-1: The ASTRAL-5 Study. EASL, The International Liver Congress™ 2016, Barcelona. 2016.
3. Gilead Sciences. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 448: Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-48. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/251/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Gilead Sciences. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; chronische Hepatitis C; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 13.07.2016 [Zugriff: 06.12.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1611/2016-07-13\\_Modul4A\\_Sofosbuvir-Velpatasvir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1611/2016-07-13_Modul4A_Sofosbuvir-Velpatasvir.pdf).
5. Gilead. A phase 3, open-label study to investigate the efficacy and safety of sofosbuvir/GS-5816 fixed dose combination for 12 weeks in subjects with chronic Hepatitis C virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 coinfection; study GS-US-342-1202 (ASTRAL-5); final clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Mit \* gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

**Anhang A – SVR12-Raten**

Tabelle 1: Vom pU vorgelegte Zusammenfassung der Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 – HCV-monoinfizierte und HIV-koinfizierte Patienten

Endpunkt Patientenpopulation	SOF/VEL			
	HCV-monoinfizierte Patienten <sup>a</sup>		HIV-koinfizierte Patienten (ASTRAL-5)	
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)
SVR12				
GT 1, ohne Zirrhose	301	297 (98,7)	78	74 (94,9) <sup>c, d</sup>
GT 1, mit kompensierter Zirrhose	80	79 (98,8)		
GT 2	134	133 (99,3)	11	11 (100)
GT 3	277	264 (95,3)	12	11 (91,7)
GT 4, ohne Zirrhose	96	95 (99,0)		
GT 4, mit kompensierter Zirrhose	27	27 (100)	5	5 (100) <sup>c, d</sup>

a: Ergebnisse der vom pU im Dossier [4] präsentierten Studien. Liegen mehrere Studien für einen Genotyp vor, hat der pU für diese Darstellung jeweils die Zahl der randomisierten Patienten und Patienten mit Ereignis aufsummiert.

b: Anzahl randomisierter Patienten

c: Nach Zirrhosestatus stratifizierte Daten liegen nicht vor.

d: Diskrepanz zwischen Angaben des pU in der Stellungnahme und im Studienbericht der Studie ASTRAL-5. Die dargestellten Daten stammen aus dem Studienbericht der Studie ASTRAL-5.

GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen