

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sofosbuvir (SOF, in Kombination mit Ribavirin [RBV]) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.10.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 2 oder 3.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten 2 Fragestellungen für die Nutzenbewertung von SOF (+ RBV).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF (+ RBV)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	Best supportive Care (BSC) ^b
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3	Kombination aus RBV und peg-IFN alfa ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.
BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; peg-IFN: Peginterferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

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

SOF ist für Jugendliche nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen. Sämtliche Aussagen zur Bewertung des Zusatznutzens beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.

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

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulation

Für die Nutzenbewertung wird die noch laufende, 1-armige, offene Studie G334-1112 (im Folgenden als Studie 1112 benannt) herangezogen, in der die Gabe von SOF + RBV bei vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC Genotypen 2 oder 3 untersucht wird.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die Daten getrennt für Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren (Gruppe 1) und Kinder von 3 bis < 12 Jahren (Gruppe 2) ausgewertet werden sollen. Nach Angaben des pU liegen derzeit ausschließlich Ergebnisse für die Gruppe 1 vor, die der relevanten Patientenpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung entspricht.

Für die Gruppe 1 war für die beiden CHC Genotypen 2 oder 3 jeweils der Einschluss von vorbehandelten sowie von therapienaiven Jugendlichen mit CHC geplant. Tatsächlich wurden in die Studie 1112 für Jugendliche mit CHC Genotyp 2 ausschließlich therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Alle Patientinnen und Patienten der Studie 1112 erhielten SOF in einer Dosierung von 1-mal täglich 400 mg in Kombination mit RBV, das gewichtsabhängig dosiert wurde. Abhängig vom Genotyp waren unterschiedliche Therapiedauern vorgesehen: Jugendliche mit CHC Genotyp 2 erhielten SOF + RBV über 12 Wochen und Jugendliche mit CHC Genotyp 3 über 24 Wochen. Die Behandlung erfolgte gemäß den Anforderungen in der Fachinformation von SOF.

Verzerrungspotenzial

Da für die vorliegende Bewertung 1 einarmige Studie herangezogen wird, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossene Studie, sowie für alle eingeschlossenen Endpunkte verzichtet.

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

Bewertung der Studienergebnisse für Fragestellung 1: vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen liegen Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1112 vor. Daten zum Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC legt der pU nicht vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von SOF (+ RBV) zu treffen.

In der Studie 1112 haben alle (9 von 9 [100 %]) eingeschlossenen vorbehandelten Patientinnen und Patienten (CHC Genotyp 3) das SVR12 bzw. SVR24 unter SOF + RBV erreicht.

Vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 wurden in die Studie 1112 nicht eingeschlossen. Dennoch können Aussagen zum SVR auch für diese Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 getroffen werden. Betrachtet man die SVR-Raten bei Jugendlichen mit CHC Genotyp 3, so sind diese unabhängig von der Vorbehandlung bei therapie-naiven und vorbehandelten Jugendlichen vergleichbar hoch (96,4 % vs. 100 %). Es wird davon ausgegangen, dass diese Vergleichbarkeit der SVR-Raten auch für Jugendliche mit Genotyp 2 besteht. Da alle therapie-naiven Jugendlichen mit Genotyp 2 in der Studie 1112 SVR12 bzw. SVR24 erreichten (100 %), wird auch für vorbehandelte Jugendliche mit Genotyp 2 von hohen SVR-Raten ausgegangen. Die Annahme wird durch Studienergebnisse bei Erwachsenen gestützt. Ergebnisse von Erwachsenen mit CHC Genotyp 2 zeigen, dass sowohl für therapie-naive als auch für vorbehandelte Patientinnen und Patienten jeweils bedeutsam hohe SVR24-Raten vorliegen: therapie-naive Erwachsene 97,1 % und vorbehandelte Erwachsene 86,1 %. Neben den in der Studie 1112 für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 3 beobachteten SVR24-Raten von 100 % wird somit auch für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 von bedeutsam hohen SVR-Raten ausgegangen.

Bei Einsatz einer nicht antiviralen BSC ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für vorbehandelte Patientinnen und Patienten für das SVR ein Vorteil von SOF (+ RBV) gegenüber BSC ableitbar.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF (+ RBV) legt der pU Daten zur Gesamtpopulation (vorbehandelte und therapie-naive Patienten), jedoch nicht separat für vorbehandelte Jugendliche vor. Allerdings wurden in der Gesamtpopulation der Jugendlichen in der Studie 1112 und damit auch bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten unter SOF + RBV weder Todesfälle, noch SUE oder Abbrüche wegen UE beobachtet (jeweils 0 %). Es wird davon ausgegangen, dass das Schadenspotenzial von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 2, die in die Studie 1112 nicht eingeschlossen wurden, vergleichbar ist. Für einen Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC legt der pU ebenfalls keine Daten vor.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1112 nicht geplant war.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 100 % und Auftreten von SUE bzw. Abbrüchen wegen UE bei jeweils 0 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) möglich. Die Ergebnisse hinsichtlich SVR können von der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Auch stellt das in der Studie 1112 unter SOF + RBV beobachtete Schadenspotenzial den Vorteil dieser Wirkstoffkombination bei der SVR-Rate nicht infrage.

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Aufgrund des Fehlens einer vergleichenden Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC und weil das SVR lediglich als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom berücksichtigt wurde, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF (+ RBV) bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Diagnose der Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1112 nicht untersucht.

Bewertung der Studienergebnisse für Fragestellung 2: therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) bei therapienaiven Jugendlichen liegen ebenfalls Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1112 vor. Jedoch ist die Datenkonstellation bei therapienaiven Jugendlichen anders als bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten.

Ein SVR12 bzw. SVR24 wurde in der Studie 1112 unter SOF + RBV von fast allen therapienaiven Jugendlichen erreicht (40 von 41 [97,6 %]). Für 1 der 41 Jugendlichen wurde das SVR12 als nicht erreicht gewertet, da dieser nach vollständiger Behandlung als Lost to Follow-up beschrieben wurde.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie RBV + Peginterferon (peg-IFN) alfa legt der pU keine systematisch recherchierten Daten vor. Er beschreibt jedoch, dass Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 SVR-Raten von über 90 % unter RBV + peg-IFN alfa erreichen. Der pU verweist dabei auf die S3-Leitlinie der AWMF. In Anbetracht der dort referenzierten Studien ist diese Angabe nachvollziehbar.

Es ist somit nicht unplausibel, dass unter RBV + peg-IFN alfa vergleichbar hohe SVR-Raten erreicht werden können wie unter SOF + RBV in der Studie 1112 beobachtet wurden. Für das SVR ist daher nicht per se von einem relevanten Vorteil von SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auszugehen.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials legt der pU ebenfalls keine geeigneten Daten für einen Vergleich von SOF (+ RBV) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa vor. Allerdings traten in der Gesamtpopulation der Jugendlichen in der Studie 1112 und damit auch bei therapienaiven Jugendlichen weder Todesfälle noch SUE oder Abbrüche wegen UE auf (jeweils 0 %). UE traten unter SOF + RBV bei 80 % der Patientinnen und Patienten auf (bezogen auf die Gesamtpopulation; Angaben zu therapienaiven Jugendlichen liegen nicht vor). Aus Sicht des pU ergibt sich für die Nebenwirkungen der Zusatznutzen von

SOF (+ RBV) per se aus der Vermeidung von interferoninduzierten Nebenwirkungen. Er verweist auf ausgewählte, nicht systematisch recherchierte Quellen, darunter Studien und Fachinformationen.

Die Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von SOF (+ RBV) im Vergleich zu RBV + peg-IFN alfa für UE auf Grundlage der vom pU selektiv vorgelegten Daten ist nicht sachgerecht. So traten beispielsweise in der größten vom pU genannten Studie mit 107 Kindern und Jugendlichen (Wirth 2010), darunter 9 (8,4 %) Jugendliche mit CHC Genotyp 2 und 5 (4,6 %) Jugendliche mit CHC Genotyp 3, unter der Gabe von RBV + peg-IFN alfa ebenfalls keine SUE oder Todesfälle auf. Lediglich 1 Patientin oder Patient brach die Studienbehandlung wegen UE ab. In Anbetracht der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen ist allerdings davon auszugehen, dass das Schadenspotenzial von SOF (+ RBV) bei Jugendlichen zumindest nicht höher als das von RBV + peg-IFN alfa ist.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1112 nicht geplant war.

Insgesamt liegt hier eine Datenkonstellation vor, in der weder für die SVR-Raten noch für das Schadenspotenzial von einem Vorteil von SOF (+ RBV) im Vergleich zu RBV + peg-IFN alfa ausgegangen wird. In der Gesamtabwägung ist der Zusatznutzen von SOF (+RBV) bei therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 2 oder 3 im Vergleich zu RBV + peg-IFN alfa nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Aufgrund des Fehlens einer vergleichenden Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weil das SVR lediglich als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom berücksichtigt wurde, ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Für vorbehandelte Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF (+ RBV) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Für therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 2 oder 3 gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie RBV + peg-IFN alfa. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Aussagen zum Zusatznutzen für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC beziehen sich ausschließlich auf Jugendliche ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit

einer bestätigten Diagnose der Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1112 nicht untersucht.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von SOF (+ RBV).

Tabelle 3: SOF (+RBV) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C ^b	Best supportive Care (BSC) ^c	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^d
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C ^b	Kombination aus Ribavirin und peg-IFN alfa ^e	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b: In die Studie 1112 wurden ausschließlich Jugendliche ohne bestätigte Diagnose der Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden.

c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

d: SOF ist für Jugendliche nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Dabei werden in der Fachinformation von SOF Behandlungsregime und -dauer ausschließlich für die Kombination mit RBV empfohlen. Aussagen zum Zusatznutzen beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.

e: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;

HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus;

peg-IFN: Peginterferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

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