

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR 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 Patienten mit CHC Genotyp 1 und Genotyp 4 ergeben sich 2 Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) ^c
2	CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu Genotyp 3 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß Fachinformation jedoch nicht empfohlen.
b: Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose; gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.
c: Patienten ohne Zirrhose
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU leitet in seinem Dossier 6 Fragestellungen ab und begründet dies mit unterschiedlichen (Sub)-Genotypen der CHC und deren gemäß Fachinformation von EBR/GZR unterschiedlichen Behandlungsregimen:

- 3 Fragestellungen für CHC Genotyp 1:
 - CHC Genotyp 1a
 - CHC Genotyp 1a und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml (IE: Internationale Einheit) und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV (nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante), die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern
 - CHC Genotyp 1b
- 2 Fragestellungen für CHC Genotyp 4:
 - CHC Genotyp 4
 - CHC Genotyp 4 und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml
- 1 Fragestellung für CHC Genotyp 1 oder 4:
 - CHC Genotyp 1 oder 4 und chronische Nierenerkrankung (CKD) der Stadien 4 und 5

Die Aufteilung nach Subgenotypen und Ausgangsviruslast bzw. Vorliegen bestimmter NS5A-RAV ist grundsätzlich nachvollziehbar, für die Bewertung aber nicht relevant, da für keine der Teilpopulationen (inklusive Patienten mit CHC und CKD) geeignete Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die Aufteilung in 2 Fragestellungen in der vorliegenden Nutzenbewertung orientiert sich an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Teil der von ihm definierten Fragestellungen und legt Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Darüber hinaus sucht der pU nach einer geeigneten Evidenz für den Vergleich mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) in den Fällen, in denen aus seiner Sicht keine geeignete Evidenz gegenüber LDV/SOF vorliegt.

Abweichend vom G-BA benennt der pU zusätzlich Sofosbuvir (SOF) + pegyliertes Interferon (Peg-IFN) + Ribavirin (RBV) für Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b sowie Best supportive Care (BSC) für Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Therapien entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation des pU	Intervention des pU	Vergleichstherapie des pU	Vorgelegte Daten des pU
1	CHC bei Erwachsenen – Genotyp 1			
	CHC Genotyp 1a	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV	RCT
			LDV/SOF (+ RBV)	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 1a und Ausgangsviruslast ^a > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV ^b	EBR/GZR + RBV	OBV/PTV/R + DSV + RBV	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 1b	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV	RCT
			LDV/SOF (+ RBV)	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
CHC Genotyp 1 (oder 4) und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5	EBR/GZR	BSC	RCT	
2	CHC bei Erwachsenen – Genotyp 4			
	CHC Genotyp 4	EBR/GZR	OBV/PTV/R + RBV	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 4 und Ausgangsviruslast ^a > 800 000 IE/ml	EBR/GZR + RBV	LDV/SOF (+ RBV) oder OBV/PTV/R + RBV	keine Studien mit Vergleichstherapie LDV/SOF (+ RBV) oder OBV/PTV/R + RBV identifiziert
	CHC Genotyp (1 oder 4) und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5	EBR/GZR	BSC	RCT
<p>a: bestimmt über die Messung der HCV-RNA im Plasma</p> <p>b: NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern</p> <p>BSC: Best supportive Care; CHC chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; NS5A-RAV: nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir</p>				

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patienten mit CHC Genotyp 1

Direkter Vergleich

Der pU legt für Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1) 2 RCT vor, die Studien C-EDGE H2H und C-SURFER. Beide Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Gründe dafür sind im Folgenden beschrieben.

Studie C-EDGE H2H

Der pU zieht die Studie C-EDGE H2H jeweils für die Teilpopulationen der Patienten mit CHC Genotyp 1a und der Patienten mit CHC Genotyp 1b heran. Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von EBR/GZR mit SOF + Peg-IFN + RBV.

Die Studie C-EDGE H2H ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Die Kombinationstherapie SOF + Peg-IFN + RBV entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU legt keine Evidenz vor, die die Verwendung von SOF + Peg-IFN + RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie begründet. SOF + Peg-IFN + RBV wird auch gemäß Leitlinien aufgrund mindestens äquivalenter Raten beim SVR (dauerhaftes virologisches Ansprechen) bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und teilweise kürzerer Therapiedauer der interferonfreien Therapien nicht als Behandlungsoption empfohlen.

Studie C-SURFER

Der pU zieht die Studie C-SURFER für Patienten mit CHC Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 heran. Die Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie. Im Interventionsarm („immediate“-Arm) erhielten die Patienten 12 Wochen EBR/GZR. Im Kontrollarm erhielten die Patienten 12 Wochen Placebo gefolgt von einer 4-wöchigen Entblindungsphase und im Anschluss daran (ab Woche 16) im offenen Design 12 Wochen EBR/GZR („deferred“-Arm).

Die Studie C-SURFER ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pU benennt für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und argumentiert, dass die 12-wöchige Placebo-Phase im „deferred“-Arm der Studie C-SURFER BSC entspräche. Er legt jedoch keine Evidenz vor, die die Verwendung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie begründet.

Der G-BA legt für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Eine der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patienten mit Genotyp 1 ist die Kombinationstherapie OBV/PTV/R (+ DSV) (+ RBV). Den Fachinformationen nach ist weder Ribavirin noch OBV/PTV/R bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert. Bei Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und schwerer Niereninsuffizienz wird darüber hinaus der Einsatz von OBV/PTV/R mit / ohne Dasabuvir sowie mit / ohne Ribavirin auch in Leitlinien empfohlen.

Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt neben den beiden direkt vergleichenden Studien weitere Vergleiche vor. In diesen Vergleichen stellt er unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien EBR/GZR der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gegenüber. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich jedoch kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien 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). Im vorliegenden Fall zeigt der Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine als dramatisch einzustufenden Effekte, ein Zusatznutzen kann deshalb nicht abgeleitet werden.

Fragestellung 2: Patienten mit CHC Genotyp 4

Direkter Vergleich

Für die Teilpopulation der Patienten mit CHC Genotyp 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) legt der pU – wie für die Teilpopulation der Patienten mit CHC Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung – die Studie C-SURFER vor. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da der Komparator der Studie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (siehe Fragestellung 1). Darüber hinaus wurden in die Studie nur Patienten mit CHC vom Genotyp 1, nicht aber vom Genotyp 4, eingeschlossen. Der pU geht dabei von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit CHC Genotyp 4 aus, legt dafür jedoch keine adäquate Begründung vor.

Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt für Patienten mit CHC Genotyp 4 neben der direkt vergleichenden Studie C-SURFER weitere Vergleiche durch die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Als dramatisch einzustufende Effekte liegen in den vom pU präsentierten Vergleichen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht vor, daher lässt sich aus den Daten kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von EBR/GZR.

Tabelle 4: Elbasvir/Grazoprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu Genotyp 3 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß Fachinformation jedoch nicht empfohlen.
b: Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose; gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.
c: Patienten ohne Zirrhose
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.