

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.08.2017 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten 2 Fragestellungen für die Nutzenbewertung von LDV/SOF.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von LDV/SOF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <sup>b</sup>	Best supportive Care (BSC) <sup>c</sup>
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <sup>b</sup>	Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa <sup>d</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus von LDV/SOF für die verschiedenen CHC-Genotypen in Abhängigkeit vom Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus  
c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
d: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.  
BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Tabelle 3: Vorgelegte Daten des pU zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1</li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6<sup>a</sup></li> </ul>	einarmige Studie G337-1116 keine Daten
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1</li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6<sup>a</sup></li> </ul>	einarmige Studie G337-1116 keine Daten
<p>a: Für Genotyp 2 ist LDV/SOF nicht zugelassen [3].            CHC: chronische Hepatitis C; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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, einarmige, offene Studie G337-1116 (im Folgenden als Studie 1116 benannt) herangezogen, in der die Gabe von LDV/SOF bei vorbehandelten und terapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC 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 der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit CHC der Genotypen 1, 4, 5 oder 6 geplant. Es wurden jedoch ausschließlich Jugendliche mit CHC des Genotyps 1 eingeschlossen, die entweder terapienaiv (N = 80) oder vorbehandelt (N = 20) waren.

Unter den terapienaiven Jugendlichen gab es 1 Patientin oder Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer kompensierten Zirrhose, jedoch war für 45 % der vorbehandelten bzw. 60 % der terapienaiven Jugendlichen der Zirrhosestatus unbekannt. Das Vorliegen einer dekompensierten Lebererkrankung war als Ausschlusskriterium definiert. Patientinnen und Patienten mit einer HIV-, Hepatitis-A- sowie Hepatitis-B-Virus-Koinfektion wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Den Vorgaben zum Therapieregime entsprechend erhielten alle 100 Patientinnen und Patienten der Gruppe 1 über einen Zeitraum von 12 Wochen 1-mal täglich 90 mg LDV/400 mg SOF mg als Fixkombination.

***Verzerrungspotenzial***

Da für die vorliegende Bewertung 1 einarmige Studie ohne vergleichende Bewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 vorbehandelte Jugendliche mit CHC******Genotyp 1***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC liegen Ergebnisse einer Teilpopulation aus der einarmigen Studie 1116 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es jedoch dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF zu treffen.

So zeigt sich in der Studie 1116, dass ausnahmslos alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten (100 %) unter LDV/SOF das SVR12 bzw. SVR24 erreichen. Bei Einsatz einer nicht antiviralen BSC ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für das SVR somit ein Vorteil von LDV/SOF ableitbar.

Zudem wurden in der gesamten Gruppe 1 der Studie 1116 und somit auch bei vorbehandelten Jugendlichen unter LDV/SOF weder Todesfälle, noch SUE oder Abbrüche wegen UE beobachtet (jeweils 0 %).

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1116 nicht geplant war.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 100 % und Auftreten von SUE bei 0 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF möglich, da diese Ergebnisse hinsichtlich der SVR von der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden können. Auch stellt das in der Studie 1116 unter LDV/SOF beobachtete Schadenspotenzial den Vorteil dieser Wirkstoffkombination bei der SVR-Rate nicht infrage.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF bei vorbehandelten Jugendlichen mit CHC Genotyp 1.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

*Genotypen 3, 4, 5 und 6*

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit CHC der Genotypen 3, 4, 5 und 6 legt der pU keine Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen nicht belegt.

***Therapienaive Jugendliche mit CHC****Genotyp 1*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen liegen ebenfalls Ergebnisse einer Teilpopulation aus der einarmigen Studie 1116 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es – ähnlich wie für die vorbehandelte Patientenpopulation – auch für die therapienaiven Patientinnen und Patienten möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF zu treffen.

Ein SVR12 bzw. SVR24 wurde in der Studie 1116 unter LDV/SOF von 78 von 80 (97,5 %) therapienaiven Patientinnen und Patienten erreicht.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa beschreibt der pU, dass weniger als 60 % der Jugendlichen mit CHC des Genotyps 1 ein SVR erreichen. In Anbetracht der bisherigen vom IQWiG durchgeführten Bewertungen im Bereich CHC bei Erwachsenen ist davon auszugehen, dass derzeit keine Evidenz existiert, die für Ribavirin + Peginterferon alfa vergleichbar hohe SVR-Raten zeigt wie die Raten, die unter LDV/SOF in der Studie 1116 beobachtet wurden. Für das SVR ist somit von einem Vorteil von LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ribavirin + Peginterferon alfa auszugehen, dessen Größenordnung nicht bestimmt werden kann.

Wie für vorbehandelte Jugendliche mit CHC beschrieben, traten unter LDV/SOF in der gesamten Gruppe 1 der Studie 1116 und somit auch bei therapienaiven Jugendlichen weder Todesfälle, noch SUE oder Abbrüche wegen UE auf (jeweils 0 %). Aus Sicht des pU ergibt sich für die Nebenwirkungen der Zusatznutzen von LDV/SOF per se aus der Vermeidung von Interferon-induzierten Nebenwirkungen.

Die Ableitung des vom pU postulierten Vorteils von LDV/SOF im Vergleich zu Ribavirin + Peginterferon 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) unter der Gabe von Ribavirin + Peginterferon 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 LDV/SOF zumindest nicht höher als das von Ribavirin + Peginterferon alfa ist.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der pU nicht vorgelegt, da die Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Interimsanalyse zur Studie 1116 nicht geplant war.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF bei therapienaiven Jugendlichen mit CHC Genotyp 1 im Vergleich zu Ribavirin + Peginterferon alfa.

Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

#### *Genotypen 3, 4, 5 und 6*

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit CHC der Genotypen 3, 4, 5 und 6 legt der pU keine Daten vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen 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 fehlenden Vergleichs mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.

Es ergibt sich in der vorliegenden Situation für vorbehandelte und therapienaive Jugendliche mit CHC Genotyp 1 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Jugendliche ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompenzierten Zirrhose wurden in der eingeschlossenen Studie 1116 nicht untersucht.

Für Jugendliche mit CHC Genotypen 3, 4, 5 und 6 gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von LDV/SOF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von LDV/SOF.

Tabelle 4: LDV/SOF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Jugendliche zwischen 12 und &lt; 18 Jahren mit CHC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1<sup>b</sup></li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6</li> </ul>	Best supportive Care (BSC) <sup>c</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotyp 1<sup>b</sup></li> <li>▪ Genotypen 3, 4, 5, 6</li> </ul>	Kombination aus Ribavirin und Peginterferon alfa <sup>d</sup>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: In die Studie 1116 wurden ausschließlich Jugendliche mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden.</p> <p>c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>d: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis A-Virus; HBV: Hepatitis B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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