

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sofosbuvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.01.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Für unterschiedliche Indikationen hat der G-BA dabei verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zu Sofosbuvir

Indikation CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
Genotyp 1 (therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir], Peginterferon und Ribavirin) ^a
Genotyp 1 therapienaive Patienten mit Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^b
Genotyp 2–6 (therapienaiv und therapieerfahren)	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)
Patienten mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) ^c
a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen. b: Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen. c: Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitgehend. Für Patienten mit Genotyp 1 wählt er dabei die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (für therapienaive Patienten mit Zirrhose als ergänzende Darstellung). Darüber hinaus stellt der pU Studien zu Sofosbuvir bei Patienten, die für Interferon ungeeignet sind, dar. Gemäß separatem Auftrag des G-BA werden diese Studien ebenfalls bewertet (siehe Anhang A).

Aus den unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien sowie der Bearbeitung der verschiedenen Indikationen durch den pU im Dossier ergeben sich unterschiedliche Fragestellungen. Der pU führt nach Genotypen getrennte Bewertungen für die vom G-BA festgelegte Patientengruppe mit Genotyp 2 bis 6 durch, wobei er Patienten mit den Genotypen 4, 5 und 6 zusammenfasst. In der Nutzenbewertung werden Patienten mit Genotyp 4 getrennt dargestellt, da der pU innerhalb seiner Fragestellung nur für diese Patienten Daten vorlegt (siehe Abschnitte 2.11.2.3.2.5 und 2.11.2.3.2.6). Tabelle 3 zeigt die Fragestellungen der vorliegenden Bewertung.

Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir

Fragestellung	Indikation CHC	Zugelassenes Therapieschema	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV oder ^a BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
2	Genotyp 2	SOF + RBV	PEG + RBV
3	Genotyp 3	SOF + PEG + RBV oder SOF+RBV	PEG + RBV
4	Genotyp 4	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
5	Genotyp 5 oder 6	SOF + PEG + RBV	PEG + RBV
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	Gemäß Genotyp	PEG + RBV
a: unter Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir			

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Ergebnisse

Mit Ausnahme von therapienaiven Patienten mit Genotyp 2, für die der pU eine direkt vergleichende Studie vorlegt, lagen für die vorliegende Nutzenbewertung keine angemessenen Analysen vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die restlichen Fragestellungen weitere Untersuchungen, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie untersucht wurde, in sogenannten „historischen Vergleichen“ zusammenfasst. Diese historischen Vergleiche stellen nicht adjustierte indirekte Vergleiche dar. Auf Seite von Sofosbuvir schließt er dabei Arme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sowie einarmige Studien ein, auf der Seite des Komparators jedoch nur Arme aus RCTs. Als Begründung für diese inhaltlich inadäquate Beschränkung benennt der pU allein, dass er die Trefferzahl reduzieren möchte. Dies führt dazu, dass der methodische

Ansatz aller vorgelegten „historischen Vergleiche“ (nicht adjustierten indirekten Vergleiche) inadäquat ist, da sich die zugrunde liegende Datenbasis für die zu vergleichenden Behandlungen systematisch unterscheidet.

Bereits eine orientierende Recherche zeigt, dass durch dieses Vorgehen eine relevante Datenmenge vom pU nicht berücksichtigt wurde. Die nicht adjustierten indirekten Vergleiche sind damit inhaltlich unvollständig und für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit Genotyp 2 (Fragestellung 2)

Der pU legt für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 innerhalb der Fragestellung 2 eine direkt vergleichende Studie (FISSION) vor. Dabei handelt es sich um eine offene RCT, in der therapienaive Erwachsene mit einer chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion mit dem Genotyp 2 oder 3 behandelt wurden. Die Patienten wurden im Interventionsarm mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (SOF + RBV) für 12 Wochen und im Vergleichsarm mit Peginterferon in Kombination mit RBV (PEG + RBV) für 24 Wochen behandelt.

Die Anwendung der Studienmedikationen schränkte die Verwertbarkeit der Daten der FISSION-Studie ein.

Studienmedikation

Die Anwendung von SOF + RBV erfolgte in der Studie FISSION nur für Patienten mit Genotyp 2 zulassungskonform: diese Patienten wurden der Fachinformation von Sofosbuvir folgend im Interventionsarm für 12 Wochen behandelt. Der Anteil dieser Patienten an der Studienpopulation lag unter 30 %. Hingegen schreibt die Fachinformation von Sofosbuvir für die Kombination von SOF + RBV für therapienaive Patienten mit Genotyp 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen vor. Somit war die durchgeführte Behandlung im Interventionsarm über einen Zeitraum von 12 Wochen für Patienten mit Genotyp 3 nicht zulassungskonform. Diese Patienten machten aber den Großteil der Studienpopulation der Studie FISSION aus. Der pU selbst hat die FISSION-Studie daher nicht für Patienten mit Genotyp 3 berücksichtigt.

Die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation aus der Studie FISSION sind nicht auf die Patienten der relevanten Teilpopulation (Genotyp 2) anwendbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ergebnisse zur Teilpopulation mit Patienten mit Genotyp 2 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene wegen einer inadäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips für alle Endpunkte als hoch eingestuft, da zwischen den Behandlungsarmen ein relevant unterschiedlicher Anteil an Patienten nicht in der Auswertungspopulation berücksichtigt wurde. Daraus ergibt sich das als ebenfalls hoch eingeschätzte Verzerrungspotenzial für die Endpunkte dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR),

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). In die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene flossen für SUE und Abbruch wegen UE zusätzlich die unterschiedlichen Beobachtungsdauern für Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen ein. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine relevanten Daten vor, eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher. Da in der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle auftraten, war eine Effektschätzung für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht möglich und eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel ebenfalls.

Ergebnisse

Mortalität (Gesamtmortalität)

In der Studie FISSION traten in der relevanten Teilpopulation keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität

Der pU stellt den Endpunkt SVR dar, der in dieser Nutzenbewertung als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Auftreten von hepatozellulären Karzinomen (HCC) betrachtet wird. Für den SVR 24 (SVR zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapieende) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV (RR: 1,28; 95 %-KI: [1,11;1,47]; $p < 0,001$). Da in der Auswertung des Endpunkts das Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip in relevantem Maß verletzt wurde und zusätzlich für 2 Patienten des SOF + RBV-Arms aus anderen Gründen keine Angaben zum SVR 24 vorlagen, wurden eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Unterschiedliche Ersetzungsstrategien für fehlende Werte zeigten die Stabilität der Ergebnisse zugunsten von SOF + RBV. Aufgrund der Stabilität der Ergebnisse kann trotz des hohen Verzerrungspotenzials für den SVR 24 eine hohe Ergebnissicherheit angenommen werden.

Insgesamt ergibt sich somit für den SVR 24 als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC ein Hinweis für einen Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Teilpopulation therapienaive Patienten mit Genotyp 2 verfügbar. Ein Zusatznutzen von SOF + RBV im Vergleich zu PEG + RBV bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Bewertung zum Komplex Nebenwirkungen war nur eingeschränkt möglich. Der pU stellt die Daten zu Nebenwirkungen auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis dar. Diese Ergebnisse stellen aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen

den beiden Behandlungsarmen keine adäquate Auswertung dar. Liegt kein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der kürzeren Beobachtungsdauer oder ein dramatischer Effekt vor, werden lediglich qualitative Aussagen auf Basis der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis getroffen.

In beiden Behandlungsarmen trat jeweils 1 SUE auf. Insgesamt ergab sich damit kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von SOF + RBV gegenüber PEG + RBV vor. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und der weitere Aspekt, dass es sich – entgegen der Einschätzung des pU – um Beobachtungen zu einem subjektiven Endpunkt aus einer offenen Studie handelt, machen das Ergebnis insgesamt so unsicher, dass sich daraus kein Vorteil von Sofosbuvir ergibt. Die Ereignisse werden jedoch für die Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dahingehend (qualitativ) interpretiert, dass aufgrund der bestehenden Ergebnisse (keine Ereignisse im Interventionsarm im Vergleich zu 8 Ereignissen im Vergleichsarm) auch bei annähernd gleicher Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen ein Effekt zuungunsten von Sofosbuvir unwahrscheinlich wäre.

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation kann quantitativ keine Aussage zum Schaden von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Ein größerer oder geringerer Schaden von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG + RBV ist für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 verbleibt in der Gesamtschau ein positiver Effekt für SOF + RBV für die Endpunktkategorie schwerwiegende Folgekomplikationen (Wahrscheinlichkeit: Hinweis). Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt HCC, welches über das Surrogat SVR berücksichtigt wird, ist nicht quantifizierbar.

Die Bewertung zum Komplex Nebenwirkungen war nur eingeschränkt möglich. Ausgehend von den Ereignisraten wäre ein größerer Schaden von SOF + RBV bei gleichen Behandlungsdauern vermutlich unwahrscheinlich und eine Herabstufung des Zusatznutzens von SOF + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt HCC erscheint daher nicht gerechtfertigt.

Insgesamt ergibt sich für therapienaive Patienten mit Genotyp 2 ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für alle anderen Fragestellungen ergibt sich kein Zusatznutzen von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da vom pU keine angemessenen Analysen vorgelegt wurden.

Tabelle 4 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die untersuchten Fragestellungen dar.

Tabelle 4: Sofosbuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Patientengruppe mit CHC	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Genotyp 1, therapienaiv ohne Zirrhose sowie therapieerfahren mit und ohne Zirrhose	PEG + RBV oder ^b BOC + PEG + RBV bzw. TVR + PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
1b	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit Zirrhose	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
2	Genotyp 2	PEG + RBV	Therapienaive Patienten: Hinweis auf einen Zusatznutzen für Sofosbuvir (Ausmaß nicht quantifizierbar)
			Therapieerfahrene Patienten: Zusatznutzen nicht belegt
3	Genotyp 3	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
4	Genotyp 4	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
5	Genotyp 5 oder 6	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
6	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1–6)	PEG + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen. BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir			

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

Ergänzende Darstellung von vorgelegten Daten zu Patienten, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind

Gemäß ergänzendem Auftrag des G-BA wurden die Studien bewertet, die der pU für Patienten vorgelegt hat, die für eine Interferontherapie nicht (mehr) geeignet sind. Der pU legt für diese Patienten best supportive care (BSC) als Vergleichstherapie fest. Für diesen Vergleich legt der pU zum einen eine placebokontrollierte RCT vor, zum anderen einzelne Studienarme mit Sofosbuvir, ohne hier einen Vergleich mit BSC vorzunehmen. Die weiteren Untersuchungen sind daher für die Bewertung von Sofosbuvir gegenüber BSC ungeeignet.

Bei der Bewertung der RCT sind insbesondere folgende Punkte zu beachten:

- Für einen relevanten Teil der eingeschlossenen Patienten wäre grundsätzlich eine Interferontherapie (noch) möglich gewesen.
- Patienten mit Genotyp 3 wurden nicht zulassungskonform behandelt.
- Es ist unklar, ob die Patienten der Kontrollgruppe mit BSC gemäß eigener Definition des pU behandelt wurden.

Die Ergebnisse der RCT sind im Anhang A der vorliegenden Dossierbewertung dargestellt.