

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 24.07.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF im Vergleich zu beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von LDV/SOF.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von LDV/SOF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC ^b	beobachtendes Abwarten
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 [2,3] CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Ergebnisse

Studienpool und Patientenpopulation

Für die Nutzenbewertung werden die Studien G337-1116 (im Folgenden als Studie 1116 benannt), Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 herangezogen, in denen die Gabe von LDV/SOF bei vorbehandelten und therapie-naiven Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit CHC untersucht wird. Mit der Studie El-Shabrawi 2018 wurde eine zusätzliche Studie im Anwendungsgebiet identifiziert, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Die Studien 1116 und El-Shabrawi 2018 sind 1-armige Studien zu LDV/SOF ohne Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie Kamal 2020 ist zwar eine RCT, allerdings stehen aus dieser Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls ausschließlich Daten aus 1 Studienarm zur Verfügung. In der vorliegenden Bewertung wird die Studie Kamal 2020 daher als 1-armige Studie bezeichnet.

Eine Übersicht über die zur Nutzenbewertung vorliegenden Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vorliegende Daten für die Nutzenbewertung von LDV/SOF bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC

CHC Genotyp ^a	Vorliegende Daten zu LDV/SOF
Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose, therapienaiv oder vorbehandelt	1-armige Studie 1116 (N = 121)
Genotyp 3 ohne Zirrhose, vorbehandelt	1-armige Studie 1116 (N = 2)
Genotyp 4 mit oder ohne Zirrhose, therapienaiv	1-armige Studie 1116 (N = 3)
Genotyp 4 ohne Zirrhose therapienaiv oder vorbehandelt	1-armige Studie Kamal 2020 (N = 11) 1-armige Studie El-Shabrawi 2018 (N = 20)
Genotyp 5	keine Daten
Genotyp 6	keine Daten
a. Dargestellt sind die CHC-Genotypen entsprechend der Zulassung von LDV/SOF. CHC: chronische Hepatitis C; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SOF: Sofosbuvir	

Beschreibung der Studie 1116

Die Studie 1116 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF bei vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC.

Die Studie umfasste verschiedene Alterskohorten. Die für die vorliegende Bewertung relevante Kohorte der 3- bis < 6-Jährigen umfasste 34 Kinder und die der 6- bis < 12-Jährigen 92 Kinder. Kinder mit einer Humanes-Immundefizienzvirus(HIV)-, Hepatitis-A-Virus(HAV)- und Hepatitis-B-Virus(HBV)-Koinfektion sowie einer dekompensierten Lebererkrankung wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Der Einschluss von Kindern mit CHC der Genotypen 1, 4, 5 oder 6 war geplant, in Studienzentren des Vereinigten Königreichs zusätzlich auch des Genotyps 3. Es wurden jedoch ausschließlich Kinder mit CHC Genotyp 1, 3 und 4 eingeschlossen.

Da nur 2 Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 3 in die Studie 1116 eingeschlossen wurden und keine Daten zu diesem Genotyp aus weiteren Studien vorliegen, werden auf Basis

dieser Daten der Studie 1116 keine Aussagen zum Zusatznutzen von LDV/SOF für Kinder mit CHC Genotyp 3 getroffen.

Abhängig vom Genotyp, der Vorbehandlung und dem Zirrhosestatus wurden unterschiedliche Therapieregime von 12 bzw. 24 Wochen in der Studie 1116 durchgeführt. Die Behandlung der Kinder mit Genotyp 1 bzw. 4 wich in der Studie 1116 teilweise von den Anforderungen der Zulassung von LDV/SOF ab. Diese Abweichungen stellen aber in der vorliegenden Datenkonstellation die Berücksichtigung der Ergebnisse zu eingeschlossenen Endpunkten nicht infrage.

Beschreibung der Studie Kamal 2020

Die Studie Kamal 2020 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF bei Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren mit CHC. Eingeschlossen wurden therapienaive Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer HBV-Infektion wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Behandlung mit LDV/SOF wich in der Studie Kamal 2020 teilweise von den Anforderungen der Zulassung von LDV/SOF ab. Diese Abweichungen stellen aber in der vorliegenden Datenkonstellation die Berücksichtigung der Ergebnisse zu eingeschlossenen Endpunkten nicht infrage.

Beschreibung der Studie El-Shabrawi 2018

Die Studie El-Shabrawi 2018 ist eine 1-armige Studie zur Untersuchung von LDV/SOF mit Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit CHC. Eingeschlossen wurden Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose, die entweder therapienaiv (N = 17) oder vorbehandelt (N = 3) waren. Patientinnen und Patienten mit einer HIV-Infektion wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Behandlung erfolgte gemäß den Anforderungen der Zulassung von LDV/SOF.

Verzerrungspotenzial

Da für die vorliegende Bewertung 1-armige Studien ohne vergleichende Bewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossenen Studien, sowie für alle eingeschlossenen Endpunkte verzichtet.

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

Bewertung der Studienergebnisse

Genotyp 1 oder 4

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LDV/SOF bei Kindern liegen Ergebnisse aus den 1-armigen Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

In den Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 haben nahezu alle Patientinnen und Patienten das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) 12 Wochen (SVR12) bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) erreicht. Unter beobachtendem Abwarten 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.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie 1116 erhoben mit dem Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15 (PedsQL 4.0 SF15) zeigt sich für den Gesamtscore zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung um 2,0 (Standardabweichung: 15,7) Punkte. In den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von LDV/SOF legt der pU ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden in der Studie 1116 keine Todesfälle, nur 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE; 0,8 %) und 1 Abbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (UE; 0,8 %) beobachtet. In den Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 traten keine Todesfälle, SUEs oder Abbrüche wegen UEs auf.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei ≥ 95 %, keine Todesfälle und Auftreten von SUEs bzw. Abbrüchen wegen UEs bei $\leq 0,8$ % der Patientenpopulation in den Studien 1116, Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018) eine Ableitung des Zusatznutzens von LDV/SOF möglich. Die Ergebnisse können hinsichtlich des SVR unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Auch stellt das in den Studien 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 Kindern mit CHC Genotyp 1 oder 4.

Genotyp 3, 5 oder 6

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern mit CHC der Genotypen 3 bzw. 5 oder 6 legt der pU keine (Genotyp 5 oder 6) bzw. keine geeigneten Daten (Genotyp 3) vor. Für diese Patientinnen und Patienten ist der Zusatznutzen jeweils 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten 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 für Kinder mit CHC Genotyp 1 oder 4 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LDV/SOF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Kinder mit Genotyp 1 ohne Zirrhose, bzw. auf Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose wurden in den eingeschlossenen Studien nicht untersucht.

Für Kinder mit CHC Genotyp 3, 5 oder 6 gibt es jeweils 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 Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC <ul style="list-style-type: none"> ▪ Genotyp 1^b, 4^c ▪ Genotyp 3, 5, 6 	beobachtendes Abwarten	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 Kinder mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose und nur 2 Kinder mit kompensierter Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für Kinder ohne Zirrhose und ohne HIV-, HAV- oder HBV-Infektion getroffen werden.</p> <p>c. In die Studie 1116 waren 3 Kinder mit Genotyp 4 mit unbekanntem Zirrhosestatus sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. In die Studien Kamal 2020 und El-Shabrawi 2018 wurden ausschließlich Kinder mit Genotyp 4 ohne Zirrhose sowie ohne HBV-Infektion (Kamal 2020) bzw. ohne HIV-Infektion (El-Shabrawi 2018) eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für Kinder ohne Zirrhose und ohne HIV-, HAV- oder HBV-Infektion getroffen werden.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LDV: Ledipasvir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir</p>		

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