

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 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 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 SOF (+ RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 2 oder 3.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von SOF (+ RBV).

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3	beobachtendes Abwarten

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; RBV: Ribavirin;
SOF: Sofosbuvir

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

SOF ist für Kinder 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 1-armige, offene Studie G334-1112 (im Folgenden als Studie 1112 benannt), in der die Gabe von SOF + RBV bei Kindern und Jugendlichen im Alter

von 3 bis < 18 Jahren mit CHC Genotyp 2 oder 3 untersucht wird, herangezogen. Die Studie umfasst verschiedene Alterskohorten. Die für die vorliegende Bewertung relevante Kohorte der 3- bis < 6-Jährigen umfasste 13 Kinder und die der 6- bis < 12-Jährigen 41 Kinder.

Zulassungsgemäß wurde SOF in der Studie 1112 in Kombination mit RBV verabreicht. Die Behandlung der Kinder wich teilweise von den Anforderungen der Fachinformation von SOF ab. Diese Abweichungen stellen aber in der vorliegenden Datenkonstellation die Berücksichtigung der Ergebnisse zu eingeschlossenen Endpunkten nicht infrage. Kinder mit CHC Genotyp 2 wurden 12 Wochen und Kinder mit CHC Genotyp 3 wurden 24 Wochen behandelt.

Bewertung der Studienergebnisse

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.

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

Nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (53 von 54 [98,1 %]) erreichten unter SOF + RBV das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) 12 Wochen (SVR12) bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR24). Unter beobachtendem Abwarten ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) unwahrscheinlich. Auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien ist für das SVR somit ein Vorteil von SOF (+ RBV) ableitbar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Daten für den Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15 (PedsQL 4.0 SF15) vor. Für die Patientinnen und Patienten ergibt sich für den Gesamtscore zu Follow-up-Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn eine Änderung um 0,4 (Standardabweichung: 14,2) Punkte.

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF (+ RBV) legt der pU ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden unter SOF + RBV keine Todesfälle, nur bei 1 Kind ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE; 1,9 %) und bei 1 Kind ein Abbruch wegen UE (1,9 %) beobachtet.

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei 98,1 %, keine Todesfälle und Auftreten von SUE bzw. Abbrüchen wegen UE bei jeweils 1,9 % der

Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF (+ RBV) möglich. Die Ergebnisse können hinsichtlich des SVR von der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten 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.

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

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.

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

Diese Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Kinder ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose waren von der Studie 1112 ausgeschlossen.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 3 und < 12 Jahren mit CHC GT 2 oder 3 ^b	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Kinder in der Studie 1112 waren therapienaiv (nur 1 Kind war vorbehandelt) und es wurden ausschließlich Kinder ohne Zirrhose sowie ohne HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen nur für diese Population getroffen werden. c. SOF ist für Kinder 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 Zusatznutzens beziehen sich daher auf die Kombination SOF + RBV.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p>		

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