

## 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 der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.09.2020 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg mit chronischer Hepatitis C (CHC).

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL

Fragestellungen	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC	beobachtendes Abwarten <sup>b</sup>
2	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC	
2a	mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir
2b	mit Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon + Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen angewendet. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; (Peg)Interferon: (pegyliertes) Interferon; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir		

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 für Fragestellung 1: Kinder (6 bis < 12 Jahre)*****Studienpool und Patientenpopulation***

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die 1-armige Studie G342-1143 herangezogen (im Folgenden als Studie 1143 bezeichnet), in der die Gabe von SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit CHC jeglichen Genotyps untersucht wird. Die Studie umfasst 3 verschiedene Alterskohorten. In die für die vorliegende Fragestellung relevante Kohorte der 6 bis < 12-Jährigen waren 73 Kinder eingeschlossen.

Alle Kinder in der relevanten Kohorte erhielten unabhängig von ihrem Gewicht 200/50 mg SOF/VEL für 12 Wochen. Laut Fachinformation ist die Dosis von 200/50 mg SOF/VEL bei einem Körpergewicht von  $\geq 17$  bis < 30 kg zugelassen. Ab einem Körpergewicht von 30 kg beträgt die tägliche Dosis 400/100 mg SOF/VEL. Da die Dosierung in der Studie altersadaptiert und nicht körperlsgewichtsadaptiert vorgenommen wurde, war die Behandlung bei Kindern zwischen 6 und < 12 Jahren, die bereits > 30 kg wogen, unterdosiert. Dies betrifft 28 der 73 Kinder (38,4 %).

In der vorliegenden Datenkonstellation wird jedoch davon ausgegangen, dass die Daten der gesamten Kohorte der 6 bis 12-Jährigen geeignet sind Aussagen zum Zusatznutzen für die Fragestellung 1 abzuleiten, weil die beschriebene Unterdosierung sich nicht relevant auf die Studienergebnisse auswirkt.

In der relevanten Kohorte 2 der Studie waren die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überwiegend mit Hepatitis-C-Viren (HCV) vom Genotyp 1 infiziert. HCV-Genotyp 2 hatten nur 2 Kinder, Genotyp 4 nur 4 Kinder und keins der Kinder hatte HCV-Genotyp 5 oder 6.

***Verzerrungspotenzial***

Da die vorliegende Bewertung auf einer 1-armigen Studie ohne vergleichende Bewertung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht, wird auf eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für die eingeschlossene Studie, sowie für die eingeschlossenen Endpunkte verzichtet. Auf Basis der limitierten Evidenz können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

***Bewertung der Studienergebnisse***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren liegen Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1143 vor. Aufgrund der besonderen Datenlage ist es dennoch möglich auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

In der Studie 1143 erreichen rund 93 % der 6 bis < 12-jährigen Patientinnen und Patienten unter SOF/VEL ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR 12 bzw. 24). Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ist eine Viruselimination (beispielsweise durch eine spontane Viruselimination) hingegen unwahrscheinlich. Somit ist auch ohne Vorliegen direkt vergleichender Studien beim SVR ein Vorteil von SOF/VEL ableitbar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mit dem Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15 beträgt die Änderung des Gesamtscores von Studienbeginn zu Follow-up-Woche 24 in der gesamten Kohorte 4,2 Punkte (Standardabweichung: 13,7 Punkte).

Für die Bewertung des Schadenspotenzials von SOF/VEL liegen ebenfalls keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor. Allerdings wurden unter SOF/VEL keine Todesfälle und nur einzelne Fälle von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) beobachtet (jeweils 2 [2,7 %]).

Insgesamt ist in dieser besonderen Datenkonstellation (Erreichen des SVR bei > 93 % der Patientinnen und Patienten, keine Todesfälle, sowie SUEs und Abbrüchen wegen UEs bei jeweils nur 2,7 % der Patientenpopulation) eine Ableitung des Zusatznutzens von SOF/VEL möglich. Die Ergebnisse zum SVR können von der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden. Ferner stellt das in der Studie unter SOF/VEL 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/VEL bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren mit CHC. Da nur 2 Kinder mit HCV-Genotyp 2, 4 Kinder mit Genotyp 4 und keine mit Genotyp 5 oder 6 in die Studie eingeschlossen wurden, besteht der Zusatznutzen ausschließlich für Kinder mit Genotyp 1 oder 3.

### **Ergebnisse für Fragestellungen 2a und 2b: Jugendliche (12 bis < 18 Jahre)**

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende RCT mit SOF/VEL für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren.

Insgesamt legt der pU für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und beansprucht keinen Zusatznutzen für SOF/VEL.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **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 Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Fragestellung 1: Kinder (6 bis < 12 Jahre)***

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 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 3 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Zusatznutzen bezieht sich ausschließlich auf Kinder ohne Zirrhose. Patientinnen und Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose wurde in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

Für Kinder mit CHC-Genotyp 2, 4, 5 oder 6 gibt es jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

***Fragestellungen 2a und 2b: Jugendliche (12 bis < 18 Jahre)***

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von SOF/VEL gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von SOF/VEL.

Tabelle 3: SOF/VEL – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellungen	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Kinder von 6 bis < 12 Jahren mit CHC		
	▪ Genotyp 1 oder 3 <sup>b</sup>	beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	▪ Genotyp 2, 4, 5 oder 6 <sup>c</sup>	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren mit CHC		
2a	▪ Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir	Zusatznutzen nicht belegt
2b	▪ Genotyp 2 oder 3	Sofosbuvir + Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie 1143 wurden keine Kinder mit bestätigter Diagnose einer Zirrhose, sowie keine Kinder mit HIV-, HAV- oder HBV-Koinfektion eingeschlossen. Daher können keine Aussagen zum Zusatznutzen für diese Populationen getroffen werden.</p> <p>c. In die Studie 1143 wurden nur 2 Kinder mit Genotyp 2 bzw. 4 Kinder mit Genotyp 4 und keine Kinder mit Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen. Daher können für CHC-Infektionen mit diesen Genotypen keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAV: Hepatitis-A-Virus; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>			

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