

## 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/Voxilaprevir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.10.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von SOF/VEL/VOX

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)	LDV/SOF oder GLE/PIB
2	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 2 oder 3)	SOF + RBV oder GLE/PIB

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Der pU gibt zwar an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA grundsätzlich zu folgen. Allerdings nimmt er innerhalb der Zielpopulation eine weitere Aufteilung nach Vorbehandlung vor. Dabei betrachtet er mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) vorbehandelte Jugendliche getrennt von DAA-naiven Jugendlichen, auch wenn aus seiner Sicht davon auszugehen ist, dass es sich bei Ersteren nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt. Er unterteilt diese Teilpopulation weiterhin danach, ob in der Vortherapie Inhibitoren des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A) eingesetzt wurden, trifft allerdings für diese Teilpopulationen keine weitere Unterteilung nach Genotyp des Hepatitis-C-Virus (HCV) und legt jeweils eine von der Festlegung des G-BA abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Für DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-naive Jugendliche nennt er die Wirkstoffkombinationen Ledipasvir (LDV)/SOF oder

Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) für alle HCV-Genotypen. Für NS5A-Inhibitor-vorbehandelte Jugendliche argumentiert der pU, dass es keine zugelassene Therapieoption gebe, und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie abweichend von der Festlegung des G-BA beobachtendes Abwarten für alle HCV-Genotypen.

Da der pU für keine der von ihm gebildeten Teilpopulationen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, bleibt das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU für alle Patientengruppen im Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

### **Ergebnisse**

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für DAA-naive und DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-naive Jugendliche führt der pU keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch und beansprucht keinen Zusatznutzen für SOF/VEL/VOX.

Für DAA-vorbehandelte, NS5A-Inhibitor-vorbehandelte Jugendliche führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention durch. Er identifiziert dabei die 1-armige Studie GS-US-367-1175 (im Folgenden G367-1175) und zieht diese für seine Ableitung des Zusatznutzens für diese Patientengruppe heran. In die Studie G367-1175 wurden allerdings ausschließlich DAA-naive Jugendliche eingeschlossen. Damit legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine Daten zur Behandlung von DAA-vorbehandelten, NS5A-Inhibitor-vorbehandelten Jugendlichen mit SOF/VEL/VOX vor. Unabhängig von der Argumentation des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe ist die Studie G367-1175 für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-vorbehandelten Jugendlichen damit nicht geeignet.

Darüber hinaus ist die Studie G367-1175 für die Bewertung des Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX bei DAA-naiven Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren mit CHC ebenfalls nicht geeignet. Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. In der Studie G367-1175 erreichten alle Jugendlichen nach der Therapie mit SOF/VEL/VOX über einen Zeitraum von 8 Wochen ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach

Therapieende (SVR12). Es wurde 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) beobachtet. Todesfälle und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) sind in der Studie nicht aufgetreten. Damit liegen die Ergebnisse der Studie G367-1175 in einer vergleichbaren Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF, SOF + Ribavirin (RBV) und GLE/PIB in den entsprechenden 1-armigen Studien, die für die Nutzenbewertungen für diese Wirkstoffkombinationen zu DAA-naiven Jugendlichen vorgelegt wurden. Aus den Daten der Studie G367-1175 lässt sich somit kein Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Insgesamt legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)	LDV/SOF oder GLE/PIB	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC (Genotypen 2 oder 3)	SOF + RBV oder GLE/PIB	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.