

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2017 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patientinnen und Patienten mit CHC ergeben sich die folgenden Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	CHC Genotyp 1 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir
2	CHC Genotyp 2 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir
3	CHC Genotyp 3 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir
4	CHC Genotyp 4 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir
5	CHC Genotyp 5 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir
6	CHC Genotyp 6 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir
7	Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Therapienaive und therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit Ausnahme der Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten; für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und / oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, wird Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß Fachinformation nicht empfohlen. CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NS3/4A: nicht strukturelle Proteine 3 bzw. 4A; NS5A: nicht strukturelles Protein 5A		

Der pU leitet in seinem Dossier 12 Fragestellungen ab und begründet dies mit den gemäß Fachinformation unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen von GLE/PIB in Abhängigkeit vom Genotyp, Zirrhosestatus, Vorbehandlungsstatus und dem Vorliegen einer Lebertransplantation. Die Aufteilung des pU ist größtenteils nachvollziehbar, für die Bewertung aber nicht relevant, da für keine der Teilpopulationen geeignete Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Die Aufteilung der

Fragestellungen in der vorliegenden Nutzenbewertung orientiert sich an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU dem G-BA größtenteils mit Ausnahme der Festlegung für Sofosbuvir (SOF) + Ribavirin (RBV)-therapieerfahrene Patientinnen und Patienten. Diese Patientenpopulation wird vom pU nicht gesondert betrachtet, sondern unter den Fragestellungen 1 bis 6 ohne Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes subsummiert. Der pU definiert zusätzlich zu den Patientenpopulationen nach Genotyp die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation. Für diese Patientenpopulation benennt der pU die identische zweckmäßige Vergleichstherapie, die er auch für die Populationen nach Genotyp benennt. Der G-BA hat keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation benannt. In der vorliegenden Dossierbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

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

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten für die jeweilige Fragestellung zeigt Tabelle 3:

Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU
1, 3, 4, 5 und 6	CHC Genotyp 1, 3, 4, 5, 6	Es wurden keine vergleichenden Daten vorgelegt. Die Behandlungsarme der Studien zu Glecaprevir/Pibrentasvir wurden deskriptiv dargestellt.
2	CHC Genotyp 2	RCT (CERTAIN-II) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intervention: Glecaprevir/Pibrentasvir</li> <li>▪ Vergleich: Sofosbuvir plus Ribavirin<sup>a</sup></li> </ul>
7	Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten	Fragestellung nicht bearbeitet
a: Ribavirin-Dosierung nicht gemäß deutscher Fachinformation CHC chronische Hepatitis C; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

## Ergebnisse

### **Fragestellungen 1 und 3 bis 6: CHC Genotyp 1 und Genotypen 3 bis 6**

Der pU identifiziert für Fragestellung 1 und Fragestellungen 3 bis 6 keine direkt vergleichenden Studien von GLE/PIB gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU die RCT CERTAIN-I zum Vergleich von GLE/PIB versus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) für Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1). Der pU identifiziert jedoch keine

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator OBV/PTV/r eignen, sodass er auch keinen solchen indirekten Vergleich vorlegt.

Für die Fragestellungen 3 bis 6 (CHC Genotypen 3 bis 6) identifiziert der pU für GLE/PIB keine Studie, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignet.

Insgesamt legt der pU damit keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1 und die Fragestellungen 3 bis 6 vor.

### **Fragestellung 2: CHC Genotyp 2**

Der pU identifiziert für Fragestellung 2 die RCT CERTAIN-II, leitet aber aus dieser aus „verfahrenstechnischen und methodischen Gründen“ keinen Zusatznutzen ab. Die Studie CERTAIN-II ist aufgrund des Dosierungsschemas von RBV im Vergleichsarm, das nicht der Zulassung entspricht, nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von GLE/PIB gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

#### *Studie CERTAIN-II*

Die Studie CERTAIN-II ist eine offene RCT. Eingeschlossen wurden japanische Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 2, therapie-naiv und therapieerfahren (jedoch DAA-naiv), ohne Zirrhose. In der Studie wurde GLE/PIB (N = 90) mit der Kombination SOF + RBV (N = 46) verglichen. Die Dosierung des RBV (in Kombination mit SOF) weicht in der Studie deutlich von der Dosierung gemäß deutscher Fachinformation ab (siehe Tabelle 4). Alle Patientinnen und Patienten in der Studie CERTAIN-II wurden unterhalb der Dosierung gemäß Fachinformation behandelt, wobei die Abweichungen bis zu 400 mg RBV betragen.

Tabelle 4: Gewichtsabhängige Dosierung von Ribavirin in der Studie CERTAIN-II und gemäß deutscher Fachinformation

	<b>Gewichtsgruppe</b>		
	Dosierung		
<b>CERTAIN-II</b>	<b>≤ 60 kg KG</b> 600 mg RBV	<b>&gt; 60 bis ≤ 80 kg KG</b> 800 mg RBV	<b>&gt; 80 kg KG</b> 1000 mg RBV
<b>Deutsche Fachinformation</b>	<b>&lt; 75 kg KG</b> 1000 mg RBV		<b>≥ 75 kg KG</b> 1200 mg RBV
KG: Körpergewicht; RBV: Ribavirin			

Aus den vorgelegten Unterlagen des pU gehen keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten im SOF + RBV-Arm der Studie CERTAIN-II in den 3 Gewichtsgruppen hervor. Eigene Schätzungen zeigen, dass circa 54 % (ca. 25/46) der Patientinnen und Patienten mit 400 mg RBV weniger als in der Fachinformation vorgesehen ist, behandelt

wurden (22 Patientinnen und Patienten mit 600 mg statt 1000 mg RBV und 3 Patientinnen und Patienten mit 800 mg statt 1200 mg RBV) (siehe Tabelle 5). Der pU legt keine geeigneten Daten vor, wodurch sich der Einfluss der zu niedrigen Dosierung in der Studie CERTAIN-II auf die beobachteten Effekte adäquat abschätzen ließe.

Tabelle 5: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen

CERTAIN-II	Gewichtsgruppe (Dosierung) n (%) <sup>a</sup>		
	≤ 60 kg KG (600 mg RBV)	> 60 bis ≤ 80 kg KG (800 mg RBV)	> 80 kg KG (1000 mg RBV)
	22 (47,3)	19 (41,3)	5 (11,0)
Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG (1000 mg RBV)		≥ 75 kg KG (1200 mg RBV)
	38 (81,7)		8 (18,3)

a: Schätzung des Körpergewichts unter Annahme einer Normalverteilung mit Erwartungswert 61,05 und SD 15,46; N = 46; die Werte für den Erwartungswert und die SD wurden aus den Angaben zum Körpergewicht (Mittelwert, SD) im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II entnommen.  
 KG: Körpergewicht; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Gewichtsgruppe; RBV: Ribavirin;  
 SD: Standardabweichung

Die Studie CERTAIN-II ist zusammenfassend wegen der deutlich zu niedrigen RBV-Dosierung nicht relevant für diese Nutzenbewertung.

Insgesamt legt der pU damit keine geeigneten vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 2 vor.

***Fragestellung 7: Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten***

Der pU betrachtet die Patientenpopulation der SOF + RBV-therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten nicht gesondert. Somit legt er keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für SOF + RBV-therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC vor.

**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 GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 6: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHC Genotyp 1 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder</li> <li>▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin)</li> </ul> <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ledipasvir/Sofosbuvir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 2 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder</li> <li>▪ Sofosbuvir/Velpatasvir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 3 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder</li> <li>▪ Sofosbuvir/Velpatasvir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 4 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder</li> <li>▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin</li> </ul> <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ledipasvir/Sofosbuvir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 5 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ledipasvir/Sofosbuvir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 6 <sup>b</sup>	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ledipasvir/Sofosbuvir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der Vortherapie(n), Genotyp und der jeweiligen Zulassung. Mögliche Kreuzresistenzen bei der Auswahl der antiviralen Therapie v. a. bei Proteaseinhibitoren sind zu berücksichtigen.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Therapienaive und therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit Ausnahme der Sofosbuvir + Ribavirin-therapiererfahrenen Patientinnen und Patienten; für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und / oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, wird Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß Fachinformation nicht empfohlen.                      CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NS3/4A: nicht strukturelle Proteine 3 bzw. 4A; NS5A: nicht strukturelles Protein 5A</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.