

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Fixkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.01.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus OBV/PTV/R im Vergleich zur dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin (PEG + RBV) oder einer Triple-Therapie aus Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin (TVR + PEG + RBV) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 sowie 4.

Die Fixkombination OBV/PTV/R ist ausschließlich in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen. Sie wird je nach Patientengruppe zusammen mit Dasabuvir (DSV) und / oder Ribavirin verabreicht. Dabei ist die Ribavirin-freie Kombination ausschließlich bei Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen.

Der pU schließt sich der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an, konkretisiert diese, indem er für therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose sowie für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt. Für alle anderen Patientengruppen ist die duale Therapie aus PEG + RBV die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Aus den Fachinformationen zu OBV/PTV/R, DSV, TVR und PEG bzw. RBV ergeben sich teils unterschiedliche Therapieregime für bestimmte Patientengruppen. Weitere Unterscheidungen ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dies führt zu insgesamt 16 Fragestellungen für die Nutzenbewertung. Die Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit der vorliegenden Dossierbewertung wurde dabei von der Reihenfolge der Fragestellungen des pU abgewichen.

Tabelle 2: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Fragestellungsnr. vorliegende Bewertung ^a (Fragestellungsnr. des pU)	Population	Intervention	zweckmäßige Vergleichs- therapie
	Genotyp 1, therapienaive Patienten ohne Zirrhose		
1 (3)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
2 (1)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose		
3 (4)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
4 (2)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, therapienaive Patienten mit kompensierter Zirrhose		
5 (7)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
6 (5)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp-1b mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
	Genotyp 1, therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose		
7 (8)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
8 (6)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + DSV + RBV	TVR + PEG + RBV
	Genotyp 1, spezielle Patientenpopulationen		
9 (13)	Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV
10 (15)	Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + DSV + RBV	PEG + RBV

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Fortsetzung)

Fragestellungsnr. vorliegende Bewertung ^a (Fragestellungsnr. des pU)	Population	Intervention	zweckmäßige Vergleichstherapie
Genotyp 4, spezielle Patientenpopulationen			
11 (9)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
12 (10)	therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
13 (11)	therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
14 (12)	therapieerfahrene Patienten mit CV-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
15 (14)	Patienten mit CHC-Genotyp 4 nach Lebertransplantation	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
16 (16)	Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit HIV-Koinfektion	OBV/PTV/R + RBV	PEG + RBV
<p>a: Die Nummerierung der Fragestellungen entspricht der Darstellung für die vorliegende Nutzenbewertung, die Reihenfolge weicht dabei von jener des pU in Modul 4 A des Dossiers ab. CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir</p>			

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool

Nur für die Fragestellungen 1 bis 3 lagen geeignete Daten für die Nutzenbewertung vor. Für die Bearbeitung von Fragestellung 1 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose) und Fragestellung 2 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose) wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) MALACHITE-I und für die Bearbeitung von Fragestellung 3 (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose) wurde die RCT MALACHITE-II in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Studiencharakteristika

Fragestellungen 1 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose) und 2 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Bei der Studie MALACHITE-I handelte es sich um eine unverblindete RCT mit 5 Behandlungsarmen (A bis E), wobei in den Behandlungsarmen A und B terapienaive

Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose untersucht wurden, in den Armen D und E therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b. Im Interventionsarm C wurden ebenfalls Patienten mit Genotyp 1b untersucht, wobei die dort verabreichte Wirkstoffkombination mit OBV/PTV/R + DSV + RBV für diese Patienten nicht der Zulassung entsprach. Für die Nutzenbewertung relevant war daher der Vergleich der Behandlungsarme A und B bzw. D und E.

In die für die Fragestellung 1 relevanten Behandlungsarme A und B wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose eingeschlossen. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 103 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 69, Vergleichsarm B: N = 34).

In die für die Fragestellung 2 relevanten Behandlungsarme D und E wurden erwachsene, therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose eingeschlossen. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 124 Patienten randomisiert (Interventionsarm D: N = 83, Vergleichsarm E: N = 41).

In Interventionsarm A wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In Interventionsarm D wurde den Patienten OBV/PTV/R in Kombination mit DSV über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.

In den Vergleichsarmen B und E erhielten die Patienten jeweils die Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurde die Behandlung für weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV weitergeführt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Die eingesetzten Therapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe entsprachen jeweils für Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose der Zulassung.

Fragestellung 3 (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose)

Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine unverblindete RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51).

In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Aus diesem Grund war für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1a relevant, die 26 Patienten umfasste (Interventionsarm A: N = 19, Vergleichsarm B: N = 7). Die Patienten mit CHC-Genotyp 1b werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Das Therapieregime der Intervention OBV/PTV/R + DSV + RBV (Behandlungsarm A) entsprach mit einer 12-wöchigen Behandlungsdauer und der eingesetzten Dosierung der Zulassung für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose. Im Vergleichsarm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV behandelt. Die Dosierungen entsprachen jeweils der Zulassung. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurden die Patienten weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV behandelt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern.

Gemäß Zulassung kontraindizierte Begleitmedikationen waren in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II nicht erlaubt. Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug in beiden Studien für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in den Studien bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer in den Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II

Die Vorgaben der jeweiligen Fachinformation führen zu festgelegten Behandlungsdauern für die Kombinationstherapie OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) bzw. die Triple-Therapie mit TVR + PEG + RBV. Dabei wurden Patienten im OBV/PTV/R + DSV (+ RBV)-Arm über 12 Wochen, die Patienten im TVR + PEG + RBV-Arm je nach Ansprechen auf die Behandlung 24 oder 48 Wochen behandelt. UE wurden in den Studien für 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern mit einer minimalen Differenz von 12 Wochen und einer maximalen Differenz von 36 Wochen. Das hatte zur Folge, dass die Effektschätzungen für UE und Mortalität auf Basis naiver Proportionen keine adäquate Auswertung darstellen und Auswertungen auf Basis von Inzidenzdichteverhältnissen (IDR) an bestimmte Voraussetzungen geknüpft sind, damit sie als valider Schätzer für das Hazard Ratio (HR) akzeptiert werden können. Die Daten zu den Endpunktkategorien UE waren insgesamt nicht abschließend interpretierbar. In Folge dessen wurde in der Gesamtschau der Nebenwirkungen keine abschließende quantitative Aussage zum Schaden von OBV/PTV/R getroffen.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials war für die Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene identisch.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12) wurde wie das der Studien insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund des Studiendesigns wurden alle patientenberichteten Endpunkte (Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D VAS], Short Form 36 [SF-36], Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes [HCVPRO]) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Mortalität sowie Gesamtraten der SUE wurde als hoch angesehen, da sich die Beobachtungszeiträume

zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das Verzerrungspotenzial dagegen als niedrig eingeschätzt, weil die unterschiedlichen Beobachtungsdauern Ergebnis der geplanten begrenzten Therapiedauern waren. Wegen der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Interventions- und Vergleichsarm (in der Studie MALACHITE-II zusätzlich aufgrund der geringen Zahl von Patienten in der relevanten Teilpopulation) waren die Daten zu UE in weiten Teilen nicht sinnvoll auswertbar. Abgesehen von Therapieabbruch aufgrund von UE waren die Ergebnisse zu UE daher nicht abschließend quantitativ interpretierbar.

Zusammenfassend konnten in der Konsequenz für Endpunkte zum SVR 12 und für Therapieabbruch aufgrund von UE maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, für die potenziell hoch verzerrten Endpunkte zu Mortalität, zu patientenberichteten Endpunkten und UE, für die eine Auswertung noch sinnvoll möglich war, maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen.

Ergebnisse für Fragestellung 1 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose)

Mortalität

In der betrachteten Patientenpopulation trat ein Todesfall im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm auf, im TVR + PEG + RBV-Arm verstarb kein Patient. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität – Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12) als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Das SVR wurde als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom eingeschlossen. Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über den SVR 12) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Morbidität – Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (unter Behandlung)

Für den SF-36 wurden der körperliche und der psychische Summenscore betrachtet. Es wurden jeweils die Mittelwertdifferenzen als auch die präspezifizierte Responderanalyse des pU eingeschlossen, wobei Patienten als Responder angesehen wurden, bei denen der Summenscore gegenüber Studienbeginn um weniger als 5 Punkte abnahm.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Darüber hinaus zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Viruslast (HCV-RNA zu Studienbeginn). Dabei ergab sich für Patienten mit einer HCV-RNA von < 800 000 IE/ml ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Für Patienten mit einer HCV-RNA von \geq 800 000 IE/ml ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für diese Subgruppe ist für den Endpunkt SF-36 (körperlicher Summenscore) damit nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den körperlichen Summenscore in der Gesamtpopulation für Fragestellung 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings war die Rate der Patienten mit Response im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm höher als im TVR + PEG + RBV-Arm, sodass dieses Ergebnis das Ergebnis der Auswertung der Mittelwertdifferenzen nicht infrage stellt. Subgruppenanalysen liegen für die Responderanalyse nicht vor.

Insgesamt liegt für den körperlichen Summenscore des SF-36 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für Patienten mit einer HCV-RNA von < 800 000 IE/ml vor.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, erhoben mittels METAVIR-Score. Daraus ergaben sich dennoch keine getrennten Aussagen für die Subgruppen. Es gibt insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen ist für den Endpunkt SF-36 (psychischer Summenscore) nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den psychischen

Summenscore waren die Ergebnisse auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse für die Gesamtpopulation damit kongruent.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – HCVPRO (unter Behandlung)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt HCVPRO ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf. Im TVR + PEG + RBV-Arm trat bei 3 Patienten (8,8 %) mindestens ein SUE auf. Die Berechnung eines IDR wurde nicht durchgeführt, weil in einem Arm kein Ereignis beobachtet wurde. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte die Auswertung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE gab es keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich mit TVR + PEG + RBV, ein größerer oder geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Aufgrund der Datenlage war eine valide Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Ergebnisse für Fragestellung 2 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Mortalität

In der betrachteten Patientenpopulation verstarb im bisherigen Studienverlauf kein Patient. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität – SVR 12 als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Das SVR wurde als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom eingeschlossen. Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über den SVR 12) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Morbidität – EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Es zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Daraus ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, damit ist ein Zusatznutzen für diese Subgruppe nicht belegt.

Bei Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (unter Behandlung)

Für den SF-36 wurden der körperliche und der psychische Summenscore betrachtet. Es wurden jeweils die Mittelwertdifferenzen als auch die präspezifizierte Responderanalyse des pU eingeschlossen, wobei Patienten als Responder angesehen wurden, bei denen der Summenscore gegenüber Studienbeginn um weniger als 5 Punkte abnahm.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Auch in der Responderanalyse ergab sich für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV.

Insgesamt zeigte sich für den körperlichen Summenscore des SF-36 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt anhand des METAVIR-Scores. Dabei ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für diese Subgruppe nicht belegt. Für Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F2 ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Beide Auswertungen zum psychischen Summenscore des SF-36, sowohl auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse, sind damit für die Gesamtpopulation von Fragestellung 2 kongruent.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – HCVPRO (unter Behandlung)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Es zeigten sich mehrere Hinweise auf eine Effektmodifikation, von denen nur das Merkmal HCV-RNA zu Studienbeginn für die Ergebnisinterpretation relevant war. Für das Merkmal HCV-RNA zu Studienbeginn ergab sich für Patienten mit < 800 000 IE/ml kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, sodass ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für diese Subgruppe nicht belegt ist. Für Patienten mit HCV-RNA \geq 800 000 IE/ml ergab sich dagegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Bereits bis Woche 12 nach Behandlungsbeginn waren 4 der 6 SUE im Vergleichsarm aufgetreten, sodass sich auch hier ein statistisch signifikanter Effekt zeigte (eigene Berechnung: RR: 0,06 [0,00; 1,01]; $p = 0,004$). Der statistisch signifikante Unterschied aus der für die Nutzenbewertung relevanten Auswertung beruhte daher nicht allein auf den unterschiedlichen Beobachtungsdauern der Behandlungsarme. Es ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Aufgrund der Datenlage war eine valide Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aus der Betrachtung der vorhandenen Daten ergaben sich jedoch keine Anzeichen für einen größeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Ergebnisse für Fragestellung 3 (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose)

Mortalität

In der Studie MALACHITE-II verstarb im bisherigen Studienverlauf kein Patient in der relevanten Teilpopulation. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ist damit nicht belegt.

Morbidität – SVR 12 als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

Das SVR wurde als ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom eingeschlossen. Für das SVR 12 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über den SVR 12) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Morbidität – EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts Gesundheitszustand ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (unter Behandlung)

Für den SF-36 wurden der körperliche und der psychische Summenscore betrachtet. Es wurden jeweils die Mittelwertdifferenzen als auch die präspezifizierte Responderanalyse des pU eingeschlossen, wobei Patienten als Responder angesehen wurden, bei denen der Summenscore gegenüber Studienbeginn um weniger als 5 Punkte abnahm.

Für den körperlichen Summenscore zeigte sich weder für die Mittelwertdifferenzen noch für die Responderanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts SF-36 (körperlicher Summenscore) ist damit nicht belegt.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt SF-36 (psychischer Summenscore) ist damit nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich für den psychischen Summenscore des SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der beiden Analysen zum SF-36 sind damit kongruent.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – HCVPRO (unter Behandlung)

Für den Endpunkt HCVPRO zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Um die Relevanz dieses Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV, ein Zusatznutzen für den Endpunkt HCVPRO ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

In der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II traten im bisherigen Studienverlauf keine SUE auf.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergab sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Diesem Ergebnis lagen allerdings nur 0 vs. 2 Patienten mit Ereignissen zugrunde.

Aufgrund der Datenlage war eine valide Auswahl von UE von besonderem Interesse nicht möglich. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation der Studie wurde auf die Betrachtung einzelner UE verzichtet.

Ergebnisse für Fragestellungen 4 bis 16

Für weitere Patientengruppen mit CHC-Genotyp 1 oder 4 lagen keine direkt vergleichenden RCT zum Vergleich von OBV/PTV/R mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Fragestellungen 4 bis 10 bildeten die Patientengruppen mit CHC-Genotyp 1 ab. Sie umfassen therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit kompensierter Zirrhose, Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HIV-Koinfektion. Fragestellungen 11 bis 16 bildeten die Patientengruppen mit CHC-Genotyp 4 ab. Sie umfassen therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose, Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HIV-Koinfektion. Der pU schloss für diese Patientengruppen weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den genannten Patientengruppen in die Nutzenbewertung ein. Bei den vorgelegten Untersuchungen handelte es sich überwiegend um RCT, von denen der pU jeweils den Interventionsarm betrachtete, in dem OBV/PTV/R laut seinen Angaben gemäß Zulassung verabreicht wurde. Eine systematische Gegenüberstellung mit Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte nicht. Es lag keine systematische Suche nach Vergleichsdaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Vollständigkeit der

vorgelegten Vergleichsdaten ist damit unklar. Folglich waren die Daten der vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Fixkombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir.

Tabelle 3: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fortsetzung)

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) <u>oder</u> Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor [Telaprevir oder Boceprevir], Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 1 nach Lebertransplantation	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4 nach Lebertransplantation	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit CHC-Genotyp 4 mit HIV-Koinfektion	Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.		

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