

IQWiG-Berichte – Nr. 553

**Glecaprevir/Pibrentasvir
(chronische Hepatitis C) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-34
Version: 1.0
Stand: 25.10.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.08.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-34

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger

Schlagwörter: Glecaprevir, Pibrentasvir, Hepatitis C – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Glecaprevir, Pibrentasvir, Hepatitis C – Chronic, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellungen 1 und 3 bis 6: CHC Genotyp 1 und Genotypen 3 bis 6	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	12
2.4 Fragestellung 2: CHC Genotyp 2	13
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	15
2.5 Fragestellung 7: Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten	16
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	16
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	18
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	18
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	18
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	18
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	20
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	20
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	20
2.7.2.3.2 Studienpool	23

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	23
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	23
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	23
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	24
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	24
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	25
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	25
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	25
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	25
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	25
3	Kosten der Therapie	26
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	26
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	26
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	26
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	29
3.2.1	Behandlungsdauer	30
3.2.2	Verbrauch	30
3.2.3	Kosten.....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	30
3.2.6	Versorgungsanteile	30
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	30
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	32

4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	32
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	34
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37
5	Literatur	39
	Anhang A – Ergebnisse der Studie CERTAIN-II	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir	4
Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	5
Tabelle 4: Gewichtsabhängige Dosierung von Ribavirin in der Studie CERTAIN-II und gemäß deutscher Fachinformation	6
Tabelle 5: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen.....	7
Tabelle 6: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 7: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir	9
Tabelle 8: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	10
Tabelle 9: Gewichtsabhängige Dosierung von Ribavirin in der Studie CERTAIN-II und gemäß deutscher Fachinformation	14
Tabelle 10: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen.....	14
Tabelle 11: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	17
Tabelle 12: Anzahl der jährlich erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten und der Neuerkrankten	27
Tabelle 13: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	33
Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	36
Tabelle 16: Ergebnisse der Studie CERTAIN-II (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: GLE/PIB vs. SOF + RBV.....	42
Tabelle 17: Ergebnisse der Studie CERTAIN-II (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: GLE/PIB vs. SOF + RBV.....	43
Tabelle 18: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: GLE/PIB vs. SOF + RBV	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey aus dem Jahr 1998
CHC	chronische Hepatitis C
DAA	Direct Acting antiviral (direkt antiviral wirkende Substanz)
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DSV	Dasabuvir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLE/PIB	Glecaprevir/Pibrentasvir
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA	Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDV	Ledipasvir
OBV/PTV/r	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
peg-IFN	pegyliertes Interferon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SVR	dauerhaftes virologisches Ansprechen

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.08.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein

Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 ^a
1	CHC Genotyp 1 ^b	<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 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir
3	CHC Genotyp 3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir
4	CHC Genotyp 4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir
5	CHC Genotyp 5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir
6	CHC Genotyp 6 ^b	<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"> ▪ Intervention: Glecaprevir/Pibrentasvir ▪ Vergleich: Sofosbuvir plus Ribavirin^a
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

	Gewichtsgruppe		
	Dosierung		
CERTAIN-II	≤ 60 kg KG 600 mg RBV	> 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV	> 80 kg KG 1000 mg RBV
Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG 1000 mg RBV		≥ 75 kg KG 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 (%) ^a		
	≤ 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHC Genotyp 1 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 2 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 6 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	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.

2.2 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 7: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	CHC Genotyp 1 ^b	<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 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir
3	CHC Genotyp 3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir
4	CHC Genotyp 4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir
5	CHC Genotyp 5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir
6	CHC Genotyp 6 ^b	<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 [3] 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. Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation hat der G-BA zudem keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Aufteilung der Fragestellungen in der vorliegenden Nutzenbewertung orientiert sich an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Einteilung der Fragestellungen des pU ist in Abschnitt 2.7.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert.

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 8:

Tabelle 8: 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) ■ Intervention: Glecaprevir/Pibrentasvir ■ Vergleich: Sofosbuvir plus Ribavirin ^a
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		

2.3 Fragestellungen 1 und 3 bis 6: CHC Genotyp 1 und Genotypen 3 bis 6

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu GLE/PIB (Stand zum 21.06.2017)
- bibliografische Recherchen zu GLE/PIB (letzte Suche am 22.06.2017)
- Suchen in Studienregistern zu GLE/PIB (letzte Suche am 22.06.2017)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 20.06.2017)
- Suchen in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 20.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu GLE/PIB (letzte Suche am 07.08.2017).

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für Fragestellung 1 und die Fragestellungen 3 bis 6 keine direkt vergleichenden Studien von GLE/PIB gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von GLE/PIB für diese Fragestellungen identifiziert.

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU die Studie CERTAIN-I [4,5] für Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1). Die Studie besteht aus 2 Substudien, von denen nur die Substudie 1 eine RCT ist. Die Substudie 1 der Studie CERTAIN-I ist eine offene RCT zum Vergleich von GLE/PIB versus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r). Eingeschlossen wurden japanische Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 1, die bisher keine Therapie erhalten hatten (therapienaiv) oder vorbehandelt waren (therapieerfahren), jedoch nicht mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA, Direct Acting antiviral). Der pU identifiziert allerdings keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator 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 für die Fragestellung 1 und die Fragestellungen 3 bis 6 vor. Einzelne Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB werden im Dossier lediglich deskriptiv und ohne Vergleich dargestellt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 1 und den Genotypen 3 bis 6 vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 1 bzw. Genotypen 3 bis 6 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen stimmt mit der des pU überein, der aus den einzelnen Behandlungsarmen der Studien zu GLE/PIB, die er im Dossier lediglich deskriptiv darstellt, aufgrund der fehlenden Vergleiche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2: CHC Genotyp 2

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu GLE/PIB (Stand zum 21.06.2017)
- bibliografische Recherchen zu GLE/PIB (letzte Suche am 22.06.2017)
- Suchen in Studienregistern zu GLE/PIB (letzte Suche am 22.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu GLE/PIB (letzte Suche am 07.08.2017).

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für Fragestellung 2 die RCT CERTAIN-II [6,7], 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.

Darüber hinaus stellt der pU einzelne Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB ohne Vergleichsdaten dar und ohne hieraus Aussagen zum Zusatznutzen von GLE/PIB abzuleiten. Diese Betrachtungen des pU sind für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant.

Studie CERTAIN-II wegen RBV-Unterdosierung im Vergleichsarm nicht aussagekräftig

Der pU schließt die Studie CERTAIN-II in sein Dossier ein, leitet aber aus „verfahrenstechnischen und methodischen Gründen“ keinen Zusatznutzen ab. Hierbei führt er zum einen an, dass die Endpunkte, bei denen ein statistisch signifikanter Effekt von GLE/PIB gegenüber der Vergleichstherapie vorliegt, als nicht patientenrelevant anerkannt seien (Gesamtrate UE, Anämie aller Schweregrade), und zum anderen, dass RBV im Vergleichsarm der Studie CERTAIN-II nicht gemäß Fachinformation gegeben wurde.

Die Studie CERTAIN-II ist eine offene RCT. Eingeschlossen wurden japanische Patientinnen und Patienten mit CHC vom Genotyp 2, therapienaiv 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 [8,9] (siehe Tabelle 9). 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 9: Gewichtsabhängige Dosierung von Ribavirin in der Studie CERTAIN-II und gemäß deutscher Fachinformation

	Gewichtsgruppe Dosierung		
CERTAIN-II	≤ 60 kg KG 600 mg RBV	> 60 bis ≤ 80 kg KG 800 mg RBV	> 80 kg KG 1000 mg RBV
Deutsche Fachinformation	< 75 kg KG 1000 mg RBV		≥ 75 kg KG 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 10). 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 10: Schätzung der Anzahl Patientinnen und Patienten im Sofosbuvir + Ribavirin-Arm der Studie CERTAIN-II in den entsprechenden Gewichtsgruppen

	Gewichtsgruppe (Dosierung) n (%) ^a		
CERTAIN-II	≤ 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.

Ergänzende Betrachtung der Ergebnisse der Studie CERTAIN-II

Die Ergebnisse der Studie CERTAIN-II, inklusive der Darstellung der häufigen unerwünschten Ereignisse, sind ergänzend im Anhang A dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte.

Für das dauerhafte virologisches Ansprechen (SVR) zeigen sich in beiden Behandlungsarmen Deckeneffekte nahe 100 % (siehe Anhang A, Tabelle 16). Ausgehend von den vorgelegten Daten mit der von der Fachinformation abweichenden RBV-Dosierung im Kontrollarm wurde eine „worst-case“-Analyse aus Sicht der Intervention für den Endpunkt SVR12 (SVR 12 Wochen nach Therapieende) durchgeführt: bei einem angenommenen SVR12 von 100 % im Vergleichsarm zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ($p = 0,405$; eigene Berechnung, unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [10]]). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind in beiden Behandlungsarmen selten und es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Anhang A, Tabelle 16).

Aus der ergänzenden Betrachtung der Ergebnisse der Studie CERTAIN-II ergeben sich daher bei auch fallzahlbedingt geringer Aussagekraft keine Anzeichen für Vor- oder Nachteile von GLE/PIB gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 2 vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen stimmt mit der des pU überein.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Fragestellung 7: Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patienten

2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für SOF + RBV-therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit CHC kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Der pU trifft im Dossier keine gesonderte Aussage zum Zusatznutzen für diese Patientenpopulation.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 11 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 11: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHC Genotyp 1 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 2 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 6 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	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.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Ausnahme der Festlegung für SOF + RBV-therapieerfahrene Patientinnen und Patienten. Der G-BA legt für diese Patientenpopulation eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Der pU betrachtet die SOF + RBV-therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten nicht gesondert und subsummiert sie unter den Fragestellungen 1 bis 6 ohne Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Nutzenbewertung orientiert sich an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [11].

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Der pU formuliert im Dossier die nachfolgenden 12 Fragestellungen und begründet dies mit den gemäß Fachinformation [3] unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen zu GLE/PIB in Abhängigkeit vom Genotyp, Zirrhosestatus, Vorbehandlungsstatus und dem Vorliegen einer Lebertransplantation:

- CHC Genotyp 1:
 - ohne Zirrhose
 - mit kompensierter Zirrhose
- CHC Genotyp 2:
 - ohne Zirrhose
 - mit kompensierter Zirrhose
- CHC Genotyp 3:
 - ohne Zirrhose, therapienaiv
 - mit kompensierter Zirrhose, therapienaiv
 - ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelt

- CHC Genotyp 4:
 - ohne Zirrhose
 - mit kompensierter Zirrhose
- CHC Genotyp 5/6:
 - ohne Zirrhose
 - mit kompensierter Zirrhose
- Lebertransplantationspatienten

Die Einteilung der Fragestellungen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht übernommen. Die Aufteilung ist größtenteils nachvollziehbar, für die Bewertung aber nicht relevant, da für keine der Teilpopulationen geeignete Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Lebertransplantation hat der G-BA zudem keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird in 7 Fragestellungen gemäß der Aufteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeteilt (siehe Abschnitt 2.2).

Einschlusskriterien

Der pU formuliert seine Ein- und Ausschlusskriterien zunächst für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Darüber hinaus formuliert der pU gesondert Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für adjustierte indirekte Vergleiche. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind weitgehend treffend. Einschränkungen und Ergänzungen werden nachfolgend beschrieben.

Vergleichstherapie

Bei der Definition des Einschlusskriteriums zur Vergleichstherapie fehlt der Hinweis auf eine zulassungskonforme Anwendung von RBV gemäß der deutschen Fachinformation [8,9]. Aufgrund des Verzichts auf dieses notwendige Kriterium selektiert der pU in seinem Dossier eine für die Fragestellung nicht relevante Studie, leitet aber aus dieser u. a. aufgrund der nicht zulassungskonformen RBV-Dosierung keinen Zusatznutzen ab.

Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 3 benennt der pU zur Selektion von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel als Einschlusskriterium für die Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie und somit eine Therapie, die nicht seiner eigenen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich jedoch keine Konsequenzen, da weder für einen direkten noch für einen indirekten adjustierten Vergleich geeignete RCT vorliegen.

Endpunkte

Der pU plant Studien einzuschließen, in denen mindestens 1 patientenrelevanter Endpunkt berichtet wird und benennt explizit: Mortalität, SVR, gesundheitsbezogene Lebensqualität

und unerwünschte Ereignisse. Neben dem Endpunkt SVR benennt der pU keine weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität. Zur Verwendung des SVR als Surrogatendpunkt siehe Abschnitt 2.7.2.9.4.

Studientyp

In den Einschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel definiert der pU als Studientyp sowohl RCT als auch Studien eines geringeren Evidenzgrades (nicht randomisierte kontrollierte Studien und nicht kontrollierte Studien). Dieses Vorgehen ist zunächst verständlich, da der pU für keine der Fragestellungen für diese Nutzenbewertung eine relevante RCT für den direkten Vergleich identifiziert hat und auch keine RCT vorliegen, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben. Einen Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien strebt der pU allerdings nicht an, da er gar nicht nach nicht randomisierten kontrollierten Studien und nicht kontrollierten Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie recherchiert.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [12,13].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante RCT.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Für das zu bewertende Arzneimittel hat der pU gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Da er nur für Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1) eine geeignete Studie mit GLE/PIB für einen adjustierten indirekten Vergleich findet, führt er zusätzliche Suchen nach Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir (LDV)/SOF und OBV/PTV/r + Dasabuvir (DSV) durch.

Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung nach Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und OBV/PTV/r + DSV.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU separate bibliografische Recherchen zu LDV/SOF und OBV/PTV/r + DSV durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU separate Suchen in Studienregistern zu LDV/SOF und OBV/PTV/r + DSV durchgeführt.

Die Suchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [12,13].

Studienselektion

Bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche werden in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 (Abbildung 4) und im Anhang 4-C2 (Tabelle 4-485) des Dossiers unterschiedliche Ausschlussgründe genannt. Eine Überprüfung der Ausschlussgründe ergab, dass die im Anhang 4-C2 (Tabelle 4-485) des Dossiers genannten Ausschlussgründe korrekt sind.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu GLE/PIB findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine weitere relevante RCT.

Die Informationsbeschaffung des pU zu LDV/SOF und OBV/PTV/r + DSV ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Studienregistersuche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für indirekte Vergleiche wurde verzichtet, da der pU selbst keine Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator eignet.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Er führt jedoch keine Recherche auf Basis der weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 2 die RCT CERTAIN-II vor. Die Studie ist aufgrund des nicht zulassungsgemäßen Dosierungsschemas von RBV im Vergleichsarm nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von GLE/PIB gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.4).

Adjustierter indirekter Vergleich

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU für Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1) die Studie CERTAIN-I (GLE/PIB versus OBV/PTV/r). Er identifiziert jedoch keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator OBV/PTV/r eignen.

Weitere Untersuchungen

Der pU legt keine vergleichenden Daten vor und stellt Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB lediglich deskriptiv dar.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von GLE/PIB gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine relevante RCT vor (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen RCT werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von GLE/PIB herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von GLE/PIB herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU stellt Ergebnisse der Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB deskriptiv dar. Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von GLE/PIB gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur 1 RCT zum Vergleich von GLE/PIB gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliege, die Studie CERTAIN-II. Da gemäß pU aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen kein Zusatznutzen aus der Studie CERTAIN-II abzuleiten sei, verzichtet der pU auf die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise für diese Studie. Die Ansicht des pU, dass die Studie CERTAIN-II nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von GLE/PIB gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, wird geteilt (zur abweichenden Begründung siehe Abschnitt 2.4).

Neben der RCT CERTAIN-II präsentiert der pU deskriptiv die Ergebnisse einzelner Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB. Er verzichtet auch hier auf die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, da aufgrund der fehlenden Vergleiche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen abgeleitet werden könne. Die Ansicht des pU, dass aus den vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von GLE/PIB gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können, wird geteilt.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt für seine Fragestellung 2.1 (Genotyp 2, ohne Zirrhose) die Ergebnisse der Studie CERTAIN-II. Er gibt an aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen keinen Zusatznutzen aus der Studie CERTAIN-II abzuleiten. Für die übrigen Fragestellungen beschreibt der pU die Ergebnisse einzelner Behandlungsarme zu GLE/PIB deskriptiv und ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf Basis der vorgelegten Daten leitet der pU keinen Zusatznutzen für die Gruppe aller erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CHC ab, ohne Aufteilung in seine zuvor formulierten Fragestellungen.

Die vorliegende Bewertung stimmt mit der Aussage zum Zusatznutzen des pU überein. Die vom pU vorgelegten Daten sind für keine der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation geeignet.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von GLE/PIB eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur 1 RCT gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie für seine Fragestellung 2.1 (Genotyp 2, ohne Zirrhose) vorliege. Für die weiteren Fragestellungen seien keine Studien verfügbar, die sich für einen direkten oder indirekten Vergleich eignen. Die Begründung des pU ist nachvollziehbar. Jedoch legt der pU keine vergleichenden Daten vor, sondern stellt lediglich die Ergebnisse einzelner Behandlungsarme der Studien zu GLE/PIB deskriptiv dar. Die vorgelegten Daten zu weiteren Untersuchungen sind somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von GLE/PIB gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Endpunkt SVR. In Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) gibt er an, keine Surrogatendpunkte verwendet zu haben. In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) beschreibt er, dass aus seiner Sicht das SVR mit der Heilung der Infektion gleichgesetzt werden kann, und dass das SVR als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist.

Auf eine Kommentierung der Verwendung von Surrogatendpunkten wird verzichtet, da die im Dossier vorliegende RCT für die Nutzenbewertung nicht relevant ist und aus den deskriptiv und ohne Vergleich dargestellten einzelnen Behandlungsarmen kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) wird entsprechend der Fachinformation [3] bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet. Die Zielpopulation umfasst therapienaive bzw. mit pegyliertem Interferon (peg-IFN) + Ribavirin (RBV) ± Sofosbuvir (SOF) oder mit SOF + RBV vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass es für Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und dem Genotyp 2, 3, 5 und 6 bislang keine zugelassene Behandlungsoption gab. GLE/PIB decke diese Behandlungslücke ab. Außerdem soll GLE/PIB eine hohe Heilungsrate und Resistenzbarriere besitzen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Prävalenz der CHC stützt der pU auf folgende 2 publizierte Schätzungen: dem Bundes-Gesundheitssurvey aus dem Jahr 1998 (BGS98) [14] mit 0,4 % und einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [15], die in den Jahren 2008 bis 2011 durchgeführt wurde, mit 0,3 %. Die geschätzte Prävalenz umfasst sowohl unentdeckte als auch diagnostizierte Fälle. Auf der einen Seite wird sie unterschätzt, so die Autoren selber [15], da in beiden Erhebungen Risikopopulationen wie Drogenkonsumenten und Haftinsassen nicht repräsentiert sind. Auf der anderen Seite wird sie überschätzt, da auch bereits geheilte (spontan geheilte und erfolgreich therapierte) Patientinnen und Patienten aufgrund der Antikörper-Prävalenz eingeschlossen sind. Der pU geht daher davon aus, dass 0,35 % (0,2 % bis 0,5 %) der deutschen Bevölkerung Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) positiv sind. Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation, sowie der einzelnen Patientengruppen geht der pU in 3 Schritten vor:

Im 1. Schritt selektiert der pU die diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit CHC, da er davon ausgeht, dass nur diese Fälle für eine Behandlung zur Verfügung stehen. Basierend auf der Publikation von Razavi et al. (2014) [16] setzt er die Diagnoserate mit 57 % an. Somit waren laut pU Anfang 2014 von 66 898 644 erwachsenen Einwohnern 133 463 (76 264 bis 190 661) mit CHC diagnostiziert.

Um im 2. Schritt die Patientenzahlen für Anfang 2017 abzuschätzen, zieht der pU für die Jahre 2014 bis 2016 die Anzahl der erfolgreich behandelten Patientinnen und Patienten ab

und rechnet die Anzahl der Neuerkrankungen hinzu. Die Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen und Patienten stammt aus der QuintilesIMS LRx-Datenbank [17] und die Anzahl der Neuerkrankungen aus dem epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts [18-20] (siehe Tabelle 12). Die Heilungsrate nimmt der pU mit 90 % an. Somit kommt er für Anfang 2017 auf 93 432 (36 233 bis 150 630) diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit CHC mit Therapiebedarf.

Tabelle 12: Anzahl der jährlich erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten und der Neuerkrankten

Jahrgang	2014	2015	2016
Anzahl der jährlich erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten	12 535	25 090	17 445
Anzahl der Neuerkrankten	5817	4887	4334

Im 3. Schritt berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dazu nimmt der pU an, dass von den CHC-Patientinnen und Patienten mit Therapiebedarf, 90 % therapie-naiv und 10 % therapieerfahren sind. Außerdem sind 54,7 % der therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten mit peg-IFN + RBV ± SOF oder SOF + RBV vorbehandelt [21]. Somit kommt er für Anfang 2017 auf 89 201 (34 592 bis 143 809) Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Mit einem GKV-Anteil von 86,89 % berechnet er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 77 509 (30 058 bis 124 960).

Der pU nimmt weiterhin eine Aufteilung für die verschiedenen Genotypen vor. Den Anteil der jeweiligen Genotypen entnimmt der pU der Publikation von Hüppe et al. (2016) [22]. Daraus ergeben sich folgende Anteile: Genotyp 1 = 73,8 %, Genotyp 2 = 3,5 %, Genotyp 3 = 18,3 %, Genotyp 4 = 4,2 %, Genotyp 5 = 0,2 % und Genotyp 6 = 0,3 %.

Für die Fragestellungen 1 bis 7 gibt es (nicht genau passende) Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Es wird anhand der Angaben für die Fragestellung 1 die Herleitung erläutert (siehe Tabelle 14). Ausgangspunkt sind 77 509 (30 058 bis 124 960) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Abzüglich Lebertransplantationspatientinnen und -patienten (0,5 %) ergeben sich 77 122 (29 908 bis 124 335) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Davon sind 94,3 % therapie-naiv. Mit einem Anteil von 73,8 % des Genotyps 1 ergeben sich 53 672 (20 814 bis 86 529) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die der Fragestellung 1 zugeordnet werden. Rundungsbedingt können die Zahlen abweichen.

Während sich die Fragestellungen und damit die Patientengruppen nach Sofosbuvir + Ribavirin-therapiererfahren bzw. -naiv unterteilen, basieren die Anzahl der GKV-Patienten des pU auf einer Einteilung nach therapiererfahren (pegyliertes Interferon + Ribavirin ± Sofosbuvir oder Sofosbuvir + Ribavirin) bzw. -naiv. Deshalb erfolgt die Zuordnung nicht passendgenau.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Anzahl der diagnostizierten Patienten mit CHC und Therapiebedarf aus Schritt 2 erscheint in der Größenordnung plausibel, wenn auch mit Unsicherheit versehen. Die Anzahl der therapienaiven bzw. mit peg-IFN + RBV ± SOF oder mit SOF + RBV vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ist mit Unsicherheit versehen, wobei Ausmaß und Richtung nicht bestimmt werden können.

In der Untersuchung der DEGS1 [15] wird HCV-RNA bei 67 % der Anti-HCV-positiven Personen nachgewiesen. Laut Robert Koch-Institut [23] gibt es eine Änderung der Falldefinition für Hepatitis C. Bis Ende 2014 erfüllte der bestätigte Antikörpernachweis die Falldefinition. Seit dem 01.01.2015 ist „der direkte Erregernachweis (HCV-RNA oder Nachweis des HCV-Core-Ag)“ das Kriterium zur Erfüllung der Falldefinition. Daher ist es nachvollziehbar, dass der pU die Personengruppe nicht berücksichtigt, die nicht HCV-RNA-positiv sind.

Im Folgenden wird auf die kritischen Stellen verwiesen:

Zu Schritt 1

Der pU setzt basierend auf Razavi et al. (2014) [16] die Diagnoserate mit 57 % an. Diese Diagnoserate ist der Anteil der diagnostizierten Fälle mit HCV-RNA-Nachweis bezogen auf alle HCV-RNA-positiven Fälle. In Razavi et al. (2014) [16] wird jedoch auf Bruggmann et al. (2014) [24] verwiesen. Dort wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit HCV-RNA-Nachweis unter Diagnostizierten gleich dem Anteil der HCV-RNA-positiven Patientinnen und Patienten (inklusive nicht diagnostizierter Patientinnen und Patienten) unter allen Patientinnen und Patienten ist. Diese Annahme wird nicht begründet, daher ist die Diagnoserate mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 2

Die Anzahl der jährlich behandelten Patientinnen und Patienten stammt aus der QuintilesIMS LRx-Datenbank [17]. Dadurch, dass die Methodik der Datenanalyse in der Quelle [17] unzureichend beschrieben wird, lassen sich die Angaben nicht bewerten. Sie sind außerdem im Vergleich zum Epidemiologischen Bulletin Nr. 30 [23] (2014: ca. 7000 behandelte Patientinnen und Patienten; 2015: ca. 20 100 behandelte Patientinnen und Patienten; 2016: ca. 13 200 behandelte Patientinnen und Patienten) zu hoch.

Zu Schritt 3

Weiterhin nimmt der pU an, dass 2017 90 % der Patientinnen und Patienten therapienaiv und 10 % therapieerfahren sind. Er argumentiert damit, dass ein Großteil der vorbehandelten Patientinnen und Patienten bereits erfolgreich therapiert wurde. Dies lässt sich nicht nachvollziehen. Im Jahr 2014 betrug laut Hüppe et al. (2016) [22] das Verhältnis der therapienaiven Patientinnen und Patienten zu nicht erfolgreich therapierten Patientinnen und Patienten 50,7 % zu 49,3 %. Das heißt, es gab 2014 fast genauso viele Therapieversager wie

therapienaive Patientinnen und Patienten. Unsicher bleibt, ob sich das Verhältnis in diesem hohen Ausmaß (von 50,7 % zu 49,3 % auf 90 % zu 10 %) geändert hat, da in den letzten Jahren nur einige Patientinnen und Patienten mit direkt antiviral wirkender Substanz (DAA) retherapiert wurden.

Basierend auf Adelphi Research UK [21] geht der pU davon aus, dass 54,7 % der Patientinnen und Patienten von den therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten mit peg-IFN + RBV ± SOF oder SOF + RBV vorbehandelt sind. Dadurch, dass die Methodik der Datenanalyse in der Quelle [21] unzureichend beschrieben wird, lassen sich die Angaben nicht bewerten.

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sowie zu entsprechenden Patientengruppen, sind rechnerisch nachvollziehbar, aber aufgrund von methodischen Schwächen und einzelner nicht bewertbarer Angaben mit Unsicherheit versehen. Insbesondere die Annahme, dass 90 % der therapiebedürftigen Patientinnen und Patienten therapienaiv und 10 % therapieerfahren sind, ist kritisch zu sehen. Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass es sowohl Gründe für eine Abnahme als auch für eine Zunahme der Prävalenz gibt. Daher ist es schwierig, eine Schätzung für die Zukunft vorherzusagen. Der pU erwartet eine abnehmende Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dokuments. Der G-BA hat in Abhängigkeit von Therapieerfahrung, Genotyp und Zirrhosestatus verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt (siehe Abschnitt 2.2). Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Ausnahme der Festlegung für Sofosbuvir + Ribavirin-therapieerfahrene Patientinnen und Patienten. Diese Patientenpopulation wird vom pU nicht gesondert betrachtet. Des Weiteren erweitert der pU die Einteilung der Populationen um diejenige mit Lebertransplantation. Dies wird in der vorliegenden Dossierbewertung nicht berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,9,25-28].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,9,25-28] mit folgender Ausnahme:

Der pU geht von einem Durchschnittsgewicht von 76,3 kg und einer Dosierung von Ribavirin mit 1000 mg aus. Laut Fachinformation Rebetol [8] sollen jedoch 1200 mg Ribavirin bei einem Körpergewicht von > 75 kg täglich verabreicht werden.

3.2.3 Kosten

GLE/PIB ist mit Stand vom 01.09.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe gelistet und die Kosten dafür sind korrekt im Dossier abgebildet. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2017 wieder. Zu erwähnen sei, dass Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir seit dem 01.09.2017 außer Vertrieb ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU identifiziert keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die über regelhafte Untersuchungen bei CHC-Patienten hinausgehen. Somit gibt er keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind – abgesehen vom beschriebenen Mangel beim Verbrauch von Ribavirin – nachvollziehbar und plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine zuverlässige Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile nicht möglich ist. Er nimmt an, dass die Anzahl der im Jahr 2017 behandelten Patientinnen und Patienten weniger ist als die vom Vorjahr und sich dieser Trend in Zukunft fortsetzt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sowie zu entsprechenden Patientengruppen, sind rechnerisch nachvollziehbar, aber aufgrund von methodischen Schwächen und einzelner nicht bewertbarer Angaben mit Unsicherheit versehen. Insbesondere die Annahme, dass 90 % der therapiebedürftigen Patientinnen und Patienten therapie-naiv und 10 % therapieerfahren sind, ist kritisch zu sehen. Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten

Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind – abgesehen vom beschriebenen Mangel beim Verbrauch von Ribavirin – nachvollziehbar und plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

GLE/PIB wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 13 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 13: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHC Genotyp 1 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin) <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 2 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 3 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sofosbuvir plus Ribavirin oder ▪ Sofosbuvir/Velpatasvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 4 ^b	<u>Ohne Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir oder ▪ Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin <u>Mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 5 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 6 ^b	<u>Ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ledipasvir/Sofosbuvir 	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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Fragestellung	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Gesamt		77 509 (30 058–124 960)	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sowie zu entsprechenden Patientengruppen, sind rechnerisch nachvollziehbar, aber aufgrund von methodischen Schwächen und einzelner nicht bewertbarer Angaben mit Unsicherheit versehen. Insbesondere die Annahme, dass 90 % der therapiebedürftigen Patientinnen und Patienten therapie-naiv und 10 % therapieerfahren sind, ist kritisch zu sehen. Grundsätzlich stützt sich der pU in seiner Berechnung der GKV-Zielpopulation nur auf die diagnostizierten Fälle. Wenn man davon ausgeht, dass die zum heutigen Zeitpunkt noch nicht diagnostizierten Fälle auch für eine antivirale Initialtherapie infrage kommen, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch größer sein.
	1	Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	53 668 (20 813–86 523) ^c	
	2	Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	2524 (979–4071)	
	3	Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	13 329 (5169–21 488)	
	4	Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 4 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	3029 (1175–4884)	
	5	Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	151 (59–244)	
	6	Patientinnen und Patienten mit CHC Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	202 (78–326)	
	7	Sofosbuvir + Ribavirin-therapiererfahrene Patienten mit CHC ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	4431 (1720–7146)	

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Fortsetzung)

- a: Zahlen beruhen auf Addition der Angaben im Dossier, ohne Lebertransplantationspatientinnen und -patienten. Während sich die Fragestellungen und damit die Patientengruppen nach Sofosbuvir + Ribavirin-therapiererfahren bzw. -naiv unterteilen, basieren die Anzahl der GKV-Patienten des pU auf einer Einteilung nach therapiererfahren bzw. -naiv (pegyliertes Interferon + Ribavirin ± Sofosbuvir oder Sofosbuvir + Ribavirin).
- 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.
- c: Es wird anhand dieser Angaben die Herleitung erläutert. Ausgangspunkt sind 77 509 (30 058 bis 124 960) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Abzüglich Lebertransplantationspatientinnen und -patienten (0,5 %) ergeben sich 77 122 (29 908 bis 124 335) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Davon sind 94,3 % therapienaiv. Mit einem Anteil des Genotyps 1 mit 73,8 % ergeben sich 53 672 (20 814 bis 86 529) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die der Fragestellung 1 zugeordnet wird. Rundungsbedingt können die Zahlen abweichen.
- CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NS3/4A: nicht strukturelle Proteine 3 bzw. 4A; NS5A: nicht strukturelles Protein 5A; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Fragestellung	Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
1	Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	GLE/PIB	32 964,02–49 446,03	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind – abgesehen vom beschriebenen Mangel beim Verbrauch von Ribavirin – nachvollziehbar und plausibel.
		LDV/SOF	35 328,92–105 986,76	
		OBV/PTV/r + DSV ± RBV	32 967,02–51 224,45	
2	Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 2 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	GLE/PIB	32 964,02–49 446,03	
		SOF + RBV	49 324,28–98 639,32	
		SOF/VEL	56 548,89	
3	Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 3 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	GLE/PIB	32 964,02–49 446,03	
		SOF + RBV	98 639,32	
		SOF/VEL	56 548,89	
4	Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 4 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	GLE/PIB	32 964,02–49 446,03	
		LDV/SOF	52 993,38–105 986,76	
		OBV/PTV/r + RBV	46 824,08	
5	Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 5 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	GLE/PIB	32 964,02–49 446,03	
		LDV/SOF	52 993,38–105 986,76	
6	Patientinnen und Patienten mit CHC-Genotyp 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ^b	GLE/PIB	32 964,02–49 446,03	
		LDV/SOF	52 993,38–105 986,76	
7	Sofosbuvir + Ribavirin-therapiererfahrene Patienten mit CHC ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	GLE/PIB	32 964,02–65 928,04	
		patientenindividuelle Therapie	keine Angabe im Dossier	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Kosten wurden den jeweiligen Fragestellungen zugeordnet. Dadurch entstehen teilweise Unschärfen bei der Zuordnung von mit pegyliertem Interferon + RBV vorbehandelten Patientinnen und Patienten.
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; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; LDV: Ledipasvir; NS3/4A: nicht strukturelle Proteine 3 bzw. 4A; NS5A: nicht strukturelles Protein 5A; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

Die Behandlung mit G/P sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis von G/P beträgt 300 mg/120 mg (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag. Die Einnahme erfolgt zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Die empfohlenen Behandlungsdauern für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) werden in Tabelle 1-E und Tabelle 1-F dargestellt.

Tabelle 1-E: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapie-naiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus		

Tabelle 1-F: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen
3	16 Wochen	16 Wochen

Für Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und/oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, siehe Abschnitt 4.4 der FI.

Bei Patienten mit jeglichem Grad einer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der FI).

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen und gemeinsam mit einer Mahlzeit zu schlucken. Die Tabletten sind nicht zu kauen, zu zerstoßen bzw. zu zerbrechen, da dies die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe verändern kann (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Wird die Einnahme einer Dosis von G/P versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 18 Stunden nach dem eigentlichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Sind mehr als 18 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von G/P vergangen, sollte die versäumte Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis dem üblichen Dosierungsschema gemäß einnehmen. Patienten sollten angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von GLE oder PIB bei Schwangeren vor.

Es muss abgewogen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit G/P verzichtet werden soll/die Behandlung mit G/P zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Es liegen keine Daten zur Wirkung von GLE und/oder PIB auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen bei höheren Expositionen als den humanen therapeutischen Expositionen keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen von GLE oder PIB auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

G/P ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der FI). Eine detaillierte Auflistung der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von G/P und anderen Medikamenten sind der Fachinformation zu entnehmen.

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Anwendung von G/P, die die wichtigsten ermittelten Risiken minimieren und den bestimmungsgemäßen Gebrauch sicherstellen sollen, sind im Risk-Management-Plan definiert.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. AbbVie. Maviret 100 mg/40 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 08.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. AbbVie. A study to evaluate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese adults with chronic hepatitis c virus infection (CERTAIN-1): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2017 [Zugriff: 21.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952>.
5. AbbVie. A randomized, open-label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese adults with chronic hepatitis C virus infection (CERTAIN-I): study M15-594; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
6. AbbVie. A randomized, open-label, active comparator, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese adults with genotype 2 chronic hepatitis C virus infection (CERTAIN-II): study M15-828; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
7. AbbVie. A study to evaluate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese adults with genotype 2 chronic hepatitis c virus infection (CERTAIN-2): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.05.2017 [Zugriff: 21.08.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084>.
8. MSD. Rebetol 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 22.09.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Gilead Sciences International. Sovaldi 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir): Fachinformation [online]. 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Verfahren: 2017-B-177-z Glecaprevir/Pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C: konsentiert im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA am 11.09.2017. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/303/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>].

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
13. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
14. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortsch R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. Gesundheitswesen 1999; 61(Sonderheft 2): S110-S114.
15. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 707-715.
16. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepat 2014; 21(Suppl 1): 34-59.
17. QuintilesIMS. IMS LRx Datenbankanalyse für den Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2016. 2017.
18. Robert Koch-Institut. Hepatitis C im Jahr 2015 [online]. 25.07.2016 [Zugriff: 04.07.2017]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 29/2016). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/29_16.pdf?__blob=publicationFile.
19. Robert Koch-Institut. Gemeinsamer nationaler Bericht des BVL und RKI zu lebensmittelbedingten Krankheitsausbrüchen in Deutschland, 2015: eine zusammenfassende Darstellung [online]. 19.01.2017 [Zugriff: 04.07.2017]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 3/2017). URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/03_17.pdf?__blob=publicationFile.
20. Robert Koch-Institut. Hepatitis C im Jahr 2014 [online]. 27.07.2015 [Zugriff: 04.07.2017]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 30/2015). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/30_15.pdf?__blob=publicationFile.
21. Adelphi Research. HCV Market Tracker v8.4 (Zeitraum W1/2017 & prelim W2/2017), Stand 20.06.2017. 2017.

22. Hüppe D, Buggisch P, Christensen S, Heiken H, Mauss S, Naumann U et al. Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. *Z Gastroenterol* 2016; 54(8): 740-747.
23. Robert Koch-Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2016 [online]. 27.07.2017 [Zugriff: 09.10.2017]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 30/2017). URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/30_17.pdf?__blob=publicationFile.
24. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014; 21(Suppl 1): 5-33.
25. AbbVie. Fachinformation Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir); Stand: März. 2017.
26. AbbVie. Fachinformation Exviera 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir); Stand: März. 2017.
27. Gilead Sciences International. Harvoni 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir): Fachinformation [online]. 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Gilead Sciences International. Fachinformation Epclusa 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir); Stand: Februar. 2017.

Anhang A – Ergebnisse der Studie CERTAIN-II

Tabelle 16: Ergebnisse der Studie CERTAIN-II (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: GLE/PIB vs. SOF + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	GLE/PIB		SOF + RBV ^a		GLE/PIB vs. SOF + RBV ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CERTAIN-II					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^c	90	0 (0)	46	0 (0)	n. b.
Morbidität					
SVR12 ^d	90	88 (97,8)	46	43 (93,5)	1,05 [0,96; 1,14]; 0,232
SVR24 ^d	90	85 (94,4)	46	43 (93,5)	1,01 [0,92; 1,11]; 0,877
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	90	43 (47,8)	46	35 (76,1)	–
SUE	90	2 (2,2)	46	2 (4,3)	0,51 [0,07; 3,51]; 0,597
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	90	1 (1,1)	46	2 (4,3)	0,26 [0,02; 2,74]; 0,307
Abbruch wegen UE	90	1 (1,1)	46	1 (2,2)	0,51 [0,03; 7,99]; 0,736
Anämie (CTCAE Grad ≥ 3)	90	0 (0)	46	1 (2,2)	0,17 [0,01; 4,14] ^e ; 0,168
<p>a: Ribavirin wurde in der Studie nicht in einer Dosierung gemäß der Zulassung eingesetzt. b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10]) c: Gesamt mortalität definiert als Anzahl / Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung d: Primär wurde in der Studie folgender Imputationsalgorithmus verwendet: Für Patientinnen und Patienten, bei denen zu Woche 12 nach Behandlungsende kein HCV-RNA-Wert aus dem Zentrallabor vorlag, wurde zuerst eine Backward-Imputation durchgeführt, d. h. ein fehlender Wert wurde durch den ersten nachfolgenden nicht fehlenden Wert ersetzt, sofern verfügbar. Wenn der Wert zu Woche 12 nach Behandlungsende immer noch fehlte, wurde ein HCV-RNA-Wert aus einem lokalen Labor verwendet, sofern verfügbar. Sollte der Wert anschließend immer noch fehlen, wurde für diese Patientinnen und Patienten angenommen, dass sie nicht auf die Therapie angesprochen haben. Für Patientinnen und Patienten, die eine neue Anti-HCV-Therapie während der Studie starteten, wurde bei allen folgenden Zeitpunkten angenommen, dass sie ebenfalls nicht auf die Studienmedikation angesprochen haben. e: eigene Berechnung von Effekt (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 17: Ergebnisse der Studie CERTAIN-II (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: GLE/PIB vs. SOF + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	GLE/PIB			SOF + RBV ^a			GLE/PIB vs. SOF + RBV ^a MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis 12 Wochen nach EOT MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis 12 Wochen nach EOT MW (SD)	
CERTAIN-II							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	87	81,5 (13,74)	1,4 (12,03)	45	78,9 (14,88)	4,8 (10,38)	-3,38 [-7,33; 0,57]; 0,093
<p>a: Ribavirin wurde in der Studie nicht in einer Dosierung gemäß der Zulassung eingesetzt. b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; EOT: Behandlungsende; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 18: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: GLE/PIB vs. SOF + RBV

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	GLE/PIB N = 90	SOF + RBV ^b N = 46
SOC^a		
PT^a		
CERTAIN-II		
Gesamtrate UE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	16 (34,8)
Anaemie	0 (0)	16 (34,8)
Augenerkrankungen	2 (2,2)	2 (4,3)
Konjunktivitis allergisch	0 (0)	2 (4,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (11,1)	7 (15,2)
Schmerzen Unterbauch	0 (0)	2 (4,3)
Karies	3 (3,3)	0 (0)
Uebelkeit	3 (3,3)	3 (6,5)
Stomatitis	1 (1,1)	3 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (6,7)	5 (10,9)
Unwohlsein	5 (5,6)	4 (8,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	13 (14,4)	14 (30,4)
Nasopharyngitis	9 (10,0)	5 (10,9)
Sinusitis	0 (0)	2 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (5,6)	2 (4,3)
Untersuchungen	5 (5,6)	9 (19,6)
Bilirubin im Blut erhoehrt	1 (1,1)	7 (15,2)
Protein im Urin nachweisbar	1 (1,1)	2 (4,3)
Retikulozytenzahl erhoehrt	0 (0)	2 (4,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	1 (1,1)	3 (6,5)
Hyperurikaemie	0 (0)	3 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (5,6)	4 (8,7)
rheumatoide Arthritis	0 (0)	2 (4,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (12,2)	1 (2,2)
Kopfschmerz	6 (6,7)	1 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,1)	2 (4,3)
Schlaflosigkeit	0 (0)	2 (4,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,3)	1 (2,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: GLE/PIB vs. SOF + RBV (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	GLE/PIB N = 90	SOF + RBV ^b N = 46
CERTAIN-II		
Gesamtrate UE		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (12,2)	9 (19,6)
Ekzem	2 (2,2)	2 (4,3)
Pruritus	3 (3,3)	2 (4,3)
Ausschlag	1 (1,1)	2 (4,3)
<p>a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Ribavirin wurde in der Studie nicht in einer Dosierung gemäß der Zulassung eingesetzt. GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SOF: Sofosbuvir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		