



IQWiG-Berichte – Nr. 792

**Glecaprevir/Pibrentasvir  
(chronische Hepatitis C bei  
Jugendlichen) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-33  
Version: 1.0  
Stand: 11.07.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

05.04.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-33

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Christoph F. Dietrich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Raphaela Gorris
- Katharina Biester
- Florina Kerekes
- Matthias Maiworm
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Sonja Schiller
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Glecaprevir, Pibrentasvir, Hepatitis C – Chronische, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT03067129

**Keywords:** Glecaprevir, Pibrentasvir, Hepatitis C – Chronic, Adolescent, Benefit Assessment, NCT03067129

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>8</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>8</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>9</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>10</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	10
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	10
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	11
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	11
2.7.3.2 Studienpool .....	12
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	12
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	12
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	12
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	13
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	13
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	13
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	13

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	14
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	14
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	14
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	14
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	14
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>15</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	15
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	15
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>17</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	17
3.2.2	Verbrauch .....	17
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	17
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6	Versorgungsanteile .....	18
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>19</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>20</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>21</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>24</b>
	<b>Anhang A – Ergänzende Informationen zur Studie M16-123 (DORA) .....</b>	<b>26</b>
	<b>Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>28</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir .....	3
Tabelle 3: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir .....	6
Tabelle 5: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 6: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens...	19
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	20
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: Glecaprevir/Pibrentasvir.....	26
Tabelle 10: Ergebnisse der 1-armigen Studie DORA zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SVR <sub>12</sub> , Nebenwirkungen: Glecaprevir/Pibrentasvir.....	27

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDV	Ledipasvir
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR <sub>12</sub>	Sustained virological Response (anhaltendes virologisches Ansprechen) 12 Wochen nach Therapieende
UE	unerwünschtes Ereignis

## **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 fixen Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.04.2019 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
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 Dossievorlagen 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 fixen Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.04.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt werden.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	LDV/SOF
2	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	SOF + RBV

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

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

#### Ergebnisse

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population (Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren). Aus diesem Grund legt er die 1-armige Studie DORA vor. In der Kohorte 1<sup>1</sup> der Studie wurden Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren über 8 bis 16 Wochen mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt.

Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU nicht dar. Einen nicht adjustierten indirekten Vergleich führt er nicht durch, weil dramatische Effekte im Sinne einer zehnfachen

<sup>1</sup> In den Kohorten 2 bis 4 wurden Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit einer pädiatrischen Dosierung von Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt.

Verbesserung eines Endpunkts im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und SOF + Ribavirin (RBV) aufgrund der hohen Ansprechraten sowie der Interferon-Freiheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu erwarten seien.

Der pU stellt die Ergebnisse der Studie DORA zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dar, beansprucht jedoch keinen Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir.

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. In der Studie DORA wurde nach der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir bei allen Jugendlichen der Kohorte 1 ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende erreicht (SVR<sub>12</sub>: 100 %). Demgegenüber standen 1 schweres unerwünschtes Ereignis (UE: 2,1 %) und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), Abbrüche wegen UEs oder Todesfälle (jeweils 0 %). Die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Wirkstoffkombinationen LDV/SOF und SOF + RBV erreichten in 1-armigen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet Ergebnisse vergleichbarer Größenordnungen (SVR<sub>12</sub>:  $\geq 97,5$  %; weder schwere UEs, noch SUEs, Abbrüche wegen UEs oder Todesfälle [jeweils 0 %]). In Übereinstimmung mit dem pU lässt sich somit aus den Daten der Studie DORA kein Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir ableiten. Insgesamt legt der pU keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 fixen Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir.

Tabelle 3: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	LDV/SOF	Zusatznutzen nicht belegt
Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	SOF + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt werden.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	LDV/SOF
2	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	SOF + RBV

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

Der pU schließt sich für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

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

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Stand zum 26.01.2019)
- bibliografische Recherchen zu Glecaprevir/Pibrentasvir (letzte Suche am 26.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Glecaprevir/Pibrentasvir (letzte Suche am 25.01.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Glecaprevir/Pibrentasvir (letzte Suche am 08.05.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine direkt vergleichende RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population (Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren). Der pU argumentiert, dass nicht adjustierte Vergleiche im vorliegenden Fall nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens

herangezogen werden könnten, da dramatische Effekte im Sinne einer zehnfachen Verbesserung eines Endpunkts im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie medizinisch nicht zu erwarten seien. Dies sei in hohen Ansprechraten sowie der Interferon-Freiheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet. Daher sucht er nicht nach Studien für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich.

Da keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Population vorliegen, stellt der pU die noch laufende, 1-armige Studie M16-123 mit Glecaprevir/Pibrentasvir (DORA, [3-5]) dar. Aus dieser Studie betrachtet der pU die Kohorte 1, die 47 therapienaive und vorbehandelte Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion umfasst<sup>2</sup>. Er stellt die Ergebnisse der Studie zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen dar. Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt er, wie bereits oben beschrieben, nicht dar. Der pU beansprucht keinen Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir.

Für die Kohorte 1 war der Einschluss von Jugendlichen mit chronischer HCV-Infektion aller 6 Genotypen geplant, es wurden jedoch größtenteils Jugendliche mit HCV-Genotyp 1 eingeschlossen (siehe Anhang A, Tabelle 9). Bei keinem der eingeschlossenen Jugendlichen lag eine Zirrhose vor (weitere Informationen zur Studie finden sich in Anhang A). Die Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir erstreckte sich abhängig vom Vorbehandlungsstatus und HCV-Genotyp zulassungskonform [6] über 8 bis 16 Wochen.

Die Studie DORA ist nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### **Keine geeigneten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens**

In der Studie DORA wurde nach der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir bei allen Jugendlichen der Kohorte 1 ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR<sub>12</sub>) erreicht. Demgegenüber standen 1 schweres unerwünschtes Ereignis (UE: 2,1 %) und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), Abbrüche wegen UEs oder Todesfälle (jeweils 0 %) (siehe Anhang A, Tabelle 10). Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität setzt der pU in der Studie DORA das Instrument Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) ein. Er beschreibt, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der behandelten Jugendlichen weitgehend konstant blieb.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Wirkstoffkombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und SOF + Ribavirin (RBV) sind für das vorliegende Anwendungsgebiet bereits Dossierbewertungen durchgeführt worden [7,8]. Dort liegen Ergebnisse jeweils zu therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen zwischen 12 und

---

<sup>2</sup> In den Kohorten 2 bis 4 wurden Patientinnen und Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit einer pädiatrischen Dosierung von Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt.

< 18 Jahren für die Genotypen 1 (LDV/SOF [7]) sowie 2 und 3 (SOF + RBV) [8]) für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität sowie Nebenwirkungen vor. Diese Ergebnisse stammen jeweils aus 1-armigen Studien. Zusammenfassend zeigt sich dort, dass unter beiden Wirkstoffkombinationen sowohl für therapienaive als auch vorbehandelte Jugendliche SVR<sub>12</sub>-Raten von  $\geq 97,5\%$  erreicht wurden. Demgegenüber standen weder schwere UEs, noch SUEs, Abbrüche wegen UEs oder Todesfälle (jeweils 0 %). Ergebnisse zum auch in diesen Studien eingesetzten Instrument PedsQL lagen in den beiden Dossiers nicht vor, da für die in den Dossiers herangezogenen Interimsanalysen der zu den damaligen Zeitpunkten noch laufenden Studien entsprechende Auswertungen nicht geplant waren.

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien wäre nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich [9]. In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Kohorte 1 der Studie DORA für Nutzen- und Schadenendpunkte jedoch in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und SOF + RBV in den entsprechenden 1-armigen Studien. In Übereinstimmung mit dem pU lässt sich aus den Daten der Studie DORA kein Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir ableiten. Insgesamt legt der pU keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Glecaprevir/Pibrentasvir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	LDV/SOF	Zusatznutzen nicht belegt
Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	SOF + RBV	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

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

## **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 benennt für Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion und den HCV-Genotypen 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1) Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und für Jugendliche mit den HCV-Genotypen 2 oder 3 (Fragestellung 2) Sofosbuvir + Ribavirin (SOF + RBV) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)**

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

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir bei der Behandlung von Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung soll anhand von RCTs erfolgen. Sollten keine RCTs zur Beantwortung der Fragestellung vorliegen, so soll die zur Fragestellung bestverfügbare Evidenz dargestellt werden.

#### **Einschlusskriterien**

Innerhalb des Anwendungsgebiets (Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion) unterscheidet der pU gemäß der Festlegung des G-BA zwischen Jugendlichen mit einem HCV-Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1) und Jugendlichen mit einem HCV-Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2). Für die beiden Teilpopulationen benennt der pU jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU gibt an, für beide Fragestellungen zunächst nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu suchen. Sollten keine geeigneten Studien identifiziert werden, sollte die Informationsbeschaffung für Studien mit einem geringeren Evidenzgrad ausgeweitet werden.

Der pU gibt an, dass im vorliegenden Fall nicht adjustierte indirekte Vergleiche nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden könnten. Aus diesem Grund verzichtet der pU auf die entsprechende Informationsbeschaffung. Er begründet dies damit, dass dramatische Effekte im Sinne einer zehnfachen Verbesserung eines Endpunkts im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und SOF + RBV aufgrund der hohen Ansprechraten sowie der Interferon (IFN)-Freiheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu erwarten seien.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienausswahl des pU sind für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet. Inwieweit in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Aussage zum Zusatznutzen auf Basis 1-armiger Studien möglich ist, wird in Abschnitt 2.3 beschrieben.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

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

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

##### ***Bibliografische Recherche***

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

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

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

## **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat für Glecaprevir/Pibrentasvir nahezu identische Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Der einzige Unterschied ist, dass der pU in MEDLINE und Embase keinen Studienfilter verwendet. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Recherchen zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

### **2.7.3.2 Studienpool**

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

## **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das gilt für beide Fragestellungen.

## **Weitere Untersuchungen**

Der pU beschreibt, dass im vorliegenden Fall nicht adjustierte indirekte Vergleiche nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden könnten. Aus diesem Grund verzichtet er auf entsprechende Recherchen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2 zu Einschlusskriterien.

Die Suche des pU nach nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet ergab die 1-armige Studie M16-123 (DORA). Die Studie ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.

### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir herangezogen.

### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

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

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

Die als weitere Untersuchungen vom pU vorgelegten Daten zur Studie DORA sind für die Bewertung eines Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

#### **2.7.8.1 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 charakterisiert die von ihm herangezogene 1-armige Studie DORA als zulassungsrelevante, nicht vergleichende Studie der Evidenzstufe IV mit hohem Qualitätsstandard, die aufgrund des Fehlens von Ergebnissen aus RCTs die beste verfügbare Evidenz darstelle. Er legt dar, dass er neben dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene bedingt durch das 1-armige Studiendesign keine zusätzlichen verzerrenden Einflüsse identifiziert habe. Darüber hinaus beschreibt der pU die von ihm erfassten Nutzen- und Schadenendpunkte als valide.

Die Studie DORA ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Glecaprevir/Pibrentasvir abzuleiten. Die Begründung ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

#### **2.7.8.2 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.

Für Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) mit einer chronischen HCV-Infektion beansprucht der pU keinen Zusatznutzen. Er beschreibt, dass mangels entsprechender Studien zwischen Glecaprevir/Pibrentasvir und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis direkt vergleichender Studien nicht möglich sei. Die Zusammenschau der Daten aus der von ihm herangezogenen 1-armigen Studie DORA zeige jedoch, dass eine Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir einen optimierten und interaktionsarmen Therapieansatz für Jugendliche darstelle.

Die Studie DORA ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3). Somit liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Glecaprevir/Pibrentasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir herangezogen.

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Darstellung der Ergebnisse der 1-armigen Studie DORA damit, dass er keine RCT identifiziert hat. Die Studie sei die bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet und das Design für das Anwendungsgebiet üblich.

In der vorliegenden Datensituation können aus der 1-armigen Studie DORA allerdings keine Aussagen zum Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.9.3 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.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Er legt jedoch Auswertungen zum Endpunkt SVR<sub>12</sub> (dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende) vor. Dieser Endpunkt stellt für Erwachsene ein ausreichend valides Surrogat für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom dar (siehe beispielhaft [8]).

Da die vom pU vorgelegte 1-armige Studie DORA jedoch insgesamt nicht geeignet ist, um eine Aussage zum Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir abzuleiten, wird auf eine weitere Kommentierung zu Surrogatendpunkten verzichtet.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie 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 wird entsprechend der Fachinformation [6] bei Erwachsenen und nun auch bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet. Die Zielpopulation in der vorliegenden Dossierbewertung umfasst lediglich jugendliche Patientinnen und Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1) sowie vom Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2).

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert den hohen medizinischen Bedarf an einer Optimierung des Therapieansatzes innerhalb der Erkrankung HCV. Es besteht bei Jugendlichen Bedarf an pangenotypisch wirksamen Therapieoptionen mit hoher Resistenzbarriere, an verkürzter Therapiedauer und an Interferon-freien Behandlungsoptionen, insbesondere für die Patientengruppe mit HCV-Genotypen 2 und 3 mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. Dialysepatientinnen und -patienten und solchen mit RBV-Unverträglichkeit. Glecaprevir/Pibrentasvir bietet für Jugendliche unabhängig vom HCV-Genotyp eine hochwirksame, Interferon- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit an.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt die jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [10]. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldedefälle in den jeweiligen Diagnosejahren adjustiert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2001 bis 2018 gemeldeten Fälle, die im Laufe des Jahres 2019 in die Alterskategorie von 12 bis < 18 Jahren fallen (Anzahl: 494) und verwendet dies als Untergrenze. Unter Berücksichtigung von 152 Fällen mit unbekanntem Alter über die Jahre 2001 bis 2019 ergibt sich laut pU eine Obergrenze von 646 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HCV-Infektion (Mittelwert: 570).

In einem weiteren Schritt ermittelt der pU eine Anzahl Jugendlicher von 4,347 Mio. in Deutschland im Alter von 12 bis < 18 Jahren zum Stichtag 31.12.2019 aus den Daten des Statistischen Bundesamts [11]. Anhand der Anzahl der Jugendlichen und einer entsprechenden HCV-Neuerkrankungsrate von 0,78 pro 100 000 Personen (Spanne von 0,14 pro 100 000 bis 1,21 pro 100 000 Personen) [12] auf Basis der Meldedefälle an das RKI für das Jahr 2018 ergeben sich 34 (Spanne 6 bis 53) neu erkrankte Jugendliche mit HCV im Alter von 12 bis < 18 Jahren für das Jahr 2019.

In einem weiteren Schritt summiert der pU die prävalenten Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und die im Jahr 2019 Neu erkrankten in der Altersgruppe.

Anschließend verwendet der pU die Anteile für das Vorliegen von verschiedenen HCV-Genotypen aus der Current C Studie von Hüppe et al. 2016 [13]. Hierbei handelte es sich um eine Querschnittsstudie, die zwischen Juni und November 2014 1471 Patientinnen und Patienten mit HCV-Infektion ohne aktuelle Behandlung in 40 deutschen Hepatitis-Zentren einschloss.

Unter Anwendung eines GKV-Anteils von 88,89 % [14,15] ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 537 mit einer Spanne von 444 bis 621 jugendlichen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren in der GKV-Zielpopulation. Der pU überträgt die Anteile aus der Current C Studie für die HCV-Genotypen auf die jugendlichen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und berechnet eine Anzahl von 422 (Spanne 349 bis 487) für Genotyp 1, 4, 5 oder 6 bzw. eine Anzahl von 117 (Spanne 97 bis 136) für Genotyp 2 oder 3.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, sind rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar. Es bestehen Unsicherheiten in folgenden Punkten:

Wie auch der pU beschreibt kann es sich bei seinen Angaben um eine Überschätzung handeln, da Spontanheilungen, erfolgreich therapierte und verstorbene Patientinnen und Patienten nicht aus der Prävalenz herausgerechnet wurden.

Die Übertragung der Anteile der Patientinnen und Patienten mit verschiedenen HCV-Genotypen aus der Studie von Hüppe [13] ist mit Unsicherheit behaftet. Es ist zu bedenken, dass das Alter der untersuchten Patientenpopulation in der Studie nicht mit dem zugelassenen Alter laut Fachinformation übereinstimmt (Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren). So waren in der Studie Patientinnen und Patienten mit einem mittleren Patientenalter von 52,4 Jahren ( $\pm 13,1$  Jahren) enthalten.

Bezieht man die Bewertung nur auf die diagnostizierten Patientinnen und Patienten liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer plausiblen Größenordnung, wobei zu berücksichtigen ist, dass geheilte Patientinnen und Patienten nicht abgezogen wurden.

Der pU stützt sich in seiner Berechnung der Patientinnen und Patienten in 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 Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass es grundsätzlich sowohl Gründe für eine Abnahme als auch für eine Zunahme der Prävalenz gibt. Er erwartet eine abnehmende Prävalenz und eine kontinuierliche Abnahme der inzidenten Patientinnen und Patienten 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 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- für Jugendliche mit HCV-Genotyp 1, 4, 5 oder 6: LDV / SOF
- für Jugendliche mit HCV-Genotyp 2 oder 3: SOF + RBV

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [6,16,17].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [6,16,17].

Der Verbrauch von RBV richtet sich nach dem Körpergewicht [17]. Für seine Berechnungen verwendet der pU das Durchschnittsgewicht eines 12-jährigen Jugendlichen von 47,1 kg und eines 17-jährigen Jugendlichen von 67 kg [18] und setzt entsprechend eine Spanne von 600 mg/Tag bis 1000 mg pro Tag an [17,19].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Glecaprevir/Pibrentasvir, LDV/SOF und SOF + RBV geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2019 wieder.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [6,16,17] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Glecaprevir/Pibrentasvir und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel. Es handelt sich bei den Jahrestherapiekosten jeweils ausschließlich um die Arzneimittelkosten.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt basierend auf der Fachinformation von Glecaprevir/Pibrentasvir [6] verschiedene Kontraindikationen wie z. B. bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sei ebenso kontraindiziert. Außerdem sei die gleichzeitige Anwendung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit Atazanavir enthaltenden Arzneimitteln, Atorvastatin, Simvastatin, Dabigatranetexilat, ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, starken P-Glycoprotein und CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Phenobarbital, Phenytoin und Primidon) kontraindiziert [6]. Laut pU sind die zu erwartenden Anteile mit < 1 % vernachlässigbar.

Eine Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile in der Zielpopulation ist laut pU nicht möglich.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Bezieht man die Bewertung nur auf die diagnostizierten Patientinnen und Patienten liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung, wobei zu berücksichtigen ist, dass geheilte Patientinnen und Patienten nicht abgezogen wurden.

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 für Glecaprevir/Pibrentasvir und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Glecaprevir/Pibrentasvir ist für Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion zugelassen.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Glecaprevir/Pibrentasvir wird bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion angewendet.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	LDV/SOF	Zusatznutzen nicht belegt
Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3	SOF + RBV	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit HCV-Infektion	537 (444–621)	Bezieht man die Bewertung nur auf die diagnostizierten Patientinnen und Patienten liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer plausiblen Größenordnung, wobei zu berücksichtigen ist, dass geheilte Patientinnen und Patienten nicht abgezogen wurden.  Der pU stützt sich in seiner Berechnung der Patientinnen und Patienten in 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.
	davon Genotyp 1, 4, 5 oder 6	422 (349–487)	
	davon Genotyp 2 oder 3	117 (97–136)	
a: Angabe des pU, gerundete Zahlen GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Glecaprevir/ Pibrentasvir	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit HCV-Infektion Genotyp 1, 2, 4, 5 oder 6	29 986,46–44 979,69	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Glecaprevir/Pibrentasvir und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel.
	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit HCV-Infektion Genotyp 3	29 986,46–59 972,92	
LDV/SOF	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6	29 986,46–89 959,38	
SOF + RBV	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit HCV-Infektion Genotyp 2	44 117,07–44 834,03	
	Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit HCV-Infektion Genotyp 3	88 234,14–89 668,06	
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF + RBV: Sofosbuvir plus Ribavirin; LDV/SOF: Ledipasvir und Sofosbuvir			

#### 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 dargestellt.

*„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 Fachinformation [FI]).*

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

*Tabelle 1-C: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten*

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

*Tabelle 1-D: 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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. 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. Glecaprevir/pibrentasvir drug use results survey in patients infected with hepatitis C virus genotype 1-6: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.11.2018 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03341871>.
4. AbbVie. A study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in pediatric subjects with genotypes 1-6 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (DORA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2019 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067129>.
5. AbbVie Deutschland. An open-label, multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in pediatric subjects with genotypes 1-6 chronic hepatitis C virus (HCV) infection [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004102-34](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004102-34).
6. Abbvie. Maviret 100 mg/40 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 01.07.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-41 [online]. 13.11.2017 [Zugriff: 17.11.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 563). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-41\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-41_Ledipasvir-Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-55 [online]. 11.01.2018 [Zugriff: 22.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 582). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-55\\_Sofosbuvir\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-55_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).

10. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Query HCV-Erstdiagnosen; Fallzahlen 2001-2019 [online]. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: <https://survstat.rki.de>.
11. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Tabelle 12421-0002 [online]. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/>.
12. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: Query HCV-Erstdiagnosen; Fallzahlen 2001-2019 bei Jugendlichen: Inzidenz [online]. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: <https://survstat.rki.de>.
13. 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.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 03.2019 [Zugriff: 11.03.2019]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html>.
15. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre; Tabelle 12421-0001 [online]. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/>.
16. Gilead Sciences Ireland. Harvoni 90mg/400 mg Filmtabletten: Fachinformation. 02.2019.
17. Gilead Sciences Ireland. Sovaldi 400 mg Filmtabletten: Fachinformation. 11.2018.
18. Gilead Sciences. Sofosbuvir (Sovaldi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 11.10.2017 [Zugriff: 28.02.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2148/2017-10-11\\_Modul3A\\_Sofosbuvir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2148/2017-10-11_Modul3A_Sofosbuvir.pdf).
19. Aurobindo Pharma. Ribavirin Aurobindo 200 mg Hartkapseln: Fachinformation. 01.2019.

**Anhang A – Ergänzende Informationen zur Studie M16-123 (DORA)**

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie: Glecaprevir/Pibrentasvir

Studie Charakteristika Kategorie	Glecaprevir/Pibrentasvir	
	Studie DORA (Kohorte 1)	Jugendliche mit HCV GT 1/4/5/6 (Fragestellung 1) N = 40
Alter [Jahre], MW (SD)	14,2 (1,6)	14,4 (1,1)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	57 / 43
Ethnie, n (%)		
Weiß	31 (77,5)	4 (57,1)
Schwarz	3 (7,5)	1 (14,3)
asiatisch	4 (10,0)	2 (28,6)
andere	2 (5,0)	0 (0)
HCV-Genotypen		
1	37 (92,5)	0 (0)
2	0 (0)	3 (42,9)
3	0 (0)	4 (57,1)
4	3 (7,5)	0 (0)
5	0 (0)	0 (0)
6	0 (0)	0 (0)
kompensierte Zirrhose, n (%)		
ja	0 (0)	0 (0)
nein	40 (100)	7 (100)
HCV-RNA Viruslast zu Studienbeginn [IU/ml], n (%)		
< 1 000 000	17 (42,5)	4 (57,1)
≥ 1 000 000	23 (57,5) <sup>a</sup>	3 (42,9) <sup>a</sup>
Vorbehandlung, n (%)		
therapienaiv	32 (80,0)	4 (57,1)
vorbehandelt	8 (20,0)	3 (42,9)
IFN-basiert	8 (100 <sup>a</sup> )	3 (100 <sup>a</sup> )
SOF-basiert	0 (0)	0 (0)
Bei der Vorbehandlung nicht angesprochen	7 (87,5 <sup>a</sup> )	3 (100 <sup>a</sup> )
Nach der Behandlung Rückfall erlitten	1 (12,5 <sup>a</sup> )	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch <sup>b</sup> , n (%)	0 (0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, 1-armige Studie:  
Glecaprevir/Pibrentasvir (Fortsetzung)

<p>a: eigene Berechnung  b: Es wurden 48 Patientinnen und Patienten für die Kohorte 1 gescreent. Eine Patientin oder ein Patient ist aufgrund eines fehlerhaften Screenings nicht eingeschlossen worden.  GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C Virus; IFN: Interferon; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich</p>
---

Tabelle 10: Ergebnisse der 1-armigen Studie DORA zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SVR<sub>12</sub>, Nebenwirkungen: Glecaprevir/Pibrentasvir

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	HCV-GT 1/4/5/6 (Fragestellung 1)		HCV-GT 2/3 (Fragestellung 2)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Studie DORA (Kohorte 1)</b>				
<b>Mortalität</b>				
Gesamtmortalität	40	0 (0)	7	0 (0)
<b>Morbidität</b>				
SVR <sub>12</sub> <sup>a</sup>	40	40 (100)	7	7 (100)
<b>Nebenwirkungen</b>				
UEs (ergänzend dargestellt)	40	34 (85,0)	7	7 (100)
SUEs	40	0 (0)	7	0 (0)
schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	40	1 (2,5) <sup>b</sup>	7	0 (0)
Abbruch wegen UEs	40	0 (0)	7	0 (0)
<p>a: Ausreichend valides Surrogat bei Erwachsenen für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.  b: Bei einer Patientin oder einem Patienten trat eine Depression auf. Die Patientin oder der Patient wies bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte der Depression oder bipolaren Störung auf.  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GT: Genotyp; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SUE; schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

## **Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war 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.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?