Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Akute Hepatitis-C-Virus-Infektion bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **3**
Abbildungsverzeichnis ... **5**
Abkürzungsverzeichnis ... **6**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **9**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 10
4.2 Methodik ... 17
4.2.1 Fragestellung ... 17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 20
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 22
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 29
4.2.5.3 Metaanalysen ... 29
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 31
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 31
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 32
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 36
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 36
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 36
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 37
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 39
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 40
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 42
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 42
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 51

4.3.2 Weitere Unterlagen 54
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 54
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 54
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 55
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 55
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 58
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 58
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 59
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 60
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 62
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 62
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 63
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 64
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 66
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 66
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 68
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 84
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 85
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 85
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 85
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 85
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 86
4.6 Referenzliste 88
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 93
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 97
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 99
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 100
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 114
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 117

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie M20-350 in der ITT-Population . 12
Tabelle 4-2: Pädiatrische Dosierung mit Glecaprevir/Pibrentasvir 18
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT) 20
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 39
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 43
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 45
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 50
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 50
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 53
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 53
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 55
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 56
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 56

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 57
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 57
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 60
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 60
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 61
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 61
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 64
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 64
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie M20-350 71
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie M20-350 in der ITT-Population..... 79
Tabelle 4-32: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 84
Tabelle 4-33 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT) 100
Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 115
Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... 118

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
Destatis	Statistisches Bundesamt
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D VAS	EuroQol5 Dimensions Visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FSS	Fatigue Severity Scale
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus 1
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
mITT	Modified Intention to Treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWID	Personen mit injizierendem Drogenkonsum (People who inject drugs)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
SVR12	Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (Sustained Virological Response at 12 Weeks Post Treatment)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

In diesem Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Anwendungsgebiet der akuten Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT).

Es konnten keine RCT von Glecaprevir/Pibrentasvir im Anwendungsgebiet der akuten HCV-Infektion identifiziert werden.

Im Beratungsgespräch vom 29. September 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-197) hat der G-BA für Personen im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion folgende ZVT festgelegt [17]:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Elbasvir/Grazoprevir (kommt nur für Patienten ab 12 Jahren mit Infektionen mit Genotyp 1 oder 4 infrage)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (kommt nur für Patienten mit Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 infrage)
- Sofosbuvir/Velpatasvir

Wie in Modul 3 dargelegt, folgt AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (im Folgenden AbbVie genannt) der vom G-BA festgelegten ZVT.

Die Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir wurde nach der Beratung zum April 2026 weltweit außer Vertrieb genommen und steht somit nicht mehr für die Regelversorgung zur Verfügung [32]. Daher kommt sie nicht mehr als ZVT in Betracht und wird im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird demnach folgende ZVT zugrunde gelegt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
    - Ledipasvir/Sofosbuvir (kommt nur für Patienten mit Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 infrage)
    - Sofosbuvir/Velpatasvir

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine RCT von Glecaprevir/Pibrentasvir im Anwendungsgebiet der akuten HCV-Infektion vor. Somit liegen keine Ergebnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT gegenüber der ZVT vor. Aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem aufgrund der klinischen Relevanz für die Patienten mit akuter HCV-Infektion werden in Abschnitt 4.4.2 die Ergebnisse der einarmigen, offenen und multizentrischen Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 (NCT04903626) dargestellt.

Datenquellen

Auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane) sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) und den Studienergebnisdatenbanken über das Clinical Data Search Portal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) durchgeführt. Zudem wurde auf der Internetseite des G-BA eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits über andere Rechercheschritte identifiziert wurden, um ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die in anderen, öffentlich zugänglichen Quellen nicht abgebildet sind. Es konnten keine RCT von Glecaprevir/Pibrentasvir im Anwendungsgebiet der akuten HCV-Infektion identifiziert werden.

Aufgrund der klinischen Relevanz für die Patienten mit akuter HCV-Infektion werden die Ergebnisse der Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-3 zusammenfassend dargestellt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT vorliegt, wird in Abschnitt 4.1 auf die Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft verzichtet. Ergebnisse der Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 werden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und klinischer Relevanz dargestellt.

Ergebnisse aus Studien, die nicht kontrolliert sind bzw. nicht als solche dargestellt werden, sind grundsätzlich mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial verbunden. Entsprechend wurde für solche Studien auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß den Angaben in Anhang 4-F verzichtet.

Die Analysemethode der Endpunkte folgt der Methodik des Studienprotokolls. Die Ergebnisse werden anhand deskriptiver Auswertung adäquat dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der ZVT zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir vor. Ergebnisse der Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 werden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und klinischer Relevanz dargestellt, jedoch nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

In Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse aus dem Studienbericht der Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (Sustained Virological Response at 12 Weeks Post Treatment, SVR12), Versagen während der Behandlung, Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung, HCV-Reinfektion nach Therapie, EuroQol5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) und Fatigue Severity Scale (FSS) sowie unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns werden die Endpunkte rein deskriptiv dargestellt. Dichotome Endpunkte werden als absolute Häufigkeit und prozentualer Anteil (n, %) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Für kontinuierlich skalierte Endpunkte werden der Mittelwert (MW) zu Baseline sowie die mittlere Veränderung gegenüber Baseline inklusive Standardabweichung (Standard Deviation, SD) angegeben.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie M20-350 in der ITT-Population

Endpunkt **Zeitpunkt**	**N**	**ITT-Population**
Mortalität		
Todesfälle, n (%)	286	0 (0,0)

Endpunkt **Zeitpunkt**	**N**	**ITT-Population**
Morbidität		
SVR12, n (%); [95 %-KI]	286	275 (96,2); [93,2; 97,8]
Versagen während der Behandlung, n (%); [95 %-KI]	286	0 (0,0); [0,0; 1,3]
Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung[a], n (%); [95 %-KI]	278	0 (0,0); [0,0; 1,4]
HCV-Reinfektion nach Therapie, n (%); [95 %-KI]	286	2 (0,7); [0,2; 2,5]
EQ-5D VAS[b]		
Baseline, MW	254	78,76
Veränderung bis EOT, MW; Veränderung MW (SD)	223	83,67; 4,34 (14,92)
Veränderung bis Ende Nachbeobachtung, MW; Veränderung MW (SD)	244	83,51; 4,81 (16,63)
FSS[b]		
Baseline, MW	253	3,7
Veränderung bis EOT, MW; Veränderung MW (SD)	220	3,4; -0,2 (1,3)
Veränderung bis Ende Nachbeobachtung, MW; Veränderung MW (SD)	244	3,4; -0,3 (1,3)
FSS[b]: Abnahme des Gesamtscores ab Baseline um ≥ 0,7 Punkte		
EOT, n (%); [95 %-KI]	220	66 (30,0); [24,3; 36,4]
Ende Nachbeobachtung, n (%); [95 %-KI]	244	82 (33,6); [28,0; 39,7]
Verträglichkeit		
Gesamtrate UE, n (%)	286	171 (59,8)
Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-acting Antiviral Agent, DAA)-bezogene UE, n (%)	286	45 (15,7)
UE vom Grad ≥ 3, n (%)	286	16 (5,6)
DAA-bezogene UE vom Grad ≥ 3, n (%)	286	0 (0,0)
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), n (%)	286	10 (3,5)
DAA-bezogene SUE, n (%)	286	0 (0,0)
Therapieabbrüche aufgrund UE, n (%)	286	1 (0,3)
DAA-bezogene Therapieabbrüche aufgrund UE, n (%)	286	0 (0,0)
Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen, n (%)	286	0 (0,0)
Hepatozelluläres Karzinom (HCC), n (%)	286	0 (0,0)

a: Es werden nur Patienten berücksichtigt, die die Behandlung abgeschlossen haben und für die HCV-Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA)-Daten nach der Behandlung vorliegen.

b: Es werden nur Patienten berücksichtigt, für die sowohl Daten zur Baseline als auch Daten nach Baseline zum jeweils relevanten Zeitpunkt vorliegen.

DAA: Direkt antiviral wirksame Substanz; EOT: Behandlungsende; EQ-5D VAS: Euro-Qol-5 Dimensions Visuelle Analogskala; FSS: Fatigue Severity Scale; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis-C-Virus; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [1]

In der Studie M20-350 sind keine Todesfälle aufgetreten. Die SVR12 wurde von 96,2 % der Patienten in der Intention to Treat (ITT)-Population erreicht (275/286; 95 %-KI: 93,2 %; 97,8 %). In der spezifisch betrachteten modified Intention to Treat (mITT)-Population der Patienten, mit Ausnahme derjenigen, die aus anderen Gründen als dem virologischen Versagen kein SVR12 erreicht haben, wiesen sogar 100 % der Patienten ein Ansprechen auf (275/275; 95 %-KI: 98,6 %; 100 %) [26]. Ein Versagen während der Behandlung oder ein Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung trat bei keinem Patienten auf. Eine HCV-Reinfektion nach Therapie trat bei 0,7 % der Patienten in der ITT-Population auf (2/286; 95 %-KI: 0,2 %; 2,5 %) (siehe Tabelle 4-1).

Die mittleren Veränderungen des Wertes zur EQ-5D VAS gegenüber dem Baseline-Wert betrugen bei Behandlungsende und zum Ende der Nachbeobachtung 4,34 bzw. 4,81. Dieser Anstieg weist auf eine Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustands der Patienten unter Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir am Ende der Behandlung bzw. Nachbeobachtung hin. Beim FSS betrugen die mittleren Veränderungen des Gesamtscores gegenüber dem Baseline-Wert bei Behandlungsende und zum Ende der Nachbeobachtung -0,2 bzw. -0,3. Diese Reduktionen weisen ebenfalls auf eine Verbesserung der vom Patienten empfundenen Fatigue unter Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir am Ende Behandlung bzw. der Nachbeobachtung hin. Die Responderanalysen zeigen, dass etwa ein Drittel der Patienten (30,0 % [66/220] bei Behandlungsende und 33,6 % [82/244] zum Ende der Nachbeobachtung) eine Abnahme von mindestens 0,7 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert im FSS-Gesamtscore aufwiesen, was ebenfalls eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Fatigue darstellt (siehe Tabelle 4-1).

Ein UE trat bei 171 Patienten (59,8 %) in der ITT-Population auf. Auf Ebene der Preferred Terms (PT) waren die drei am häufigsten berichteten UE: Diarrhö (18 [6,3 %]), Fatigue (18 [6,3 %]) und Nasopharyngitis (14; [4,9 %]). UE vom Grad ≥ 3 wurden bei 16 (5,6 %) Patienten berichtet, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bei 10 (3,5 %); keine davon standen im Zusammenhang mit Glecaprevir/Pibrentasvir. Möglicherweise direkt antiviral wirkende Therapien (Direct-acting Antiviral Agent, DAA)-bezogene UE traten bei 45 Patienten (15,7 %) auf, wobei die häufigsten Fatigue (10 [3,5 %]), Asthenie (7 [2,4 %]) und Kopfschmerzen (7 [2,4 %]) waren. Keines der DAA-bezogenen UE war vom Schweregrad ≥ 3 oder schwerwiegend (SUE) [1, 26]. Ein Patient (0,3 %) brach die Behandlung aufgrund von Schmerzen des Oberbauchs ab. Das UE war nicht schwerwiegend und es bestand kein Zusammenhang mit der Glecaprevir/Pibrentasvir-Therapie. Bei keinem Patienten trat eine hepatische Dekompensation oder ein hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma, HCC) auf (siehe Tabelle 4-1). Insgesamt wurden in der Population mit akuter HCV-Infektion keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Das Sicherheitsprofil entspricht dem der Zulassungsstudien zu Glecaprevir/Pibrentasvir bei chronischer HCV-Infektion.

Subgruppenanalysen

In der Studie M20-350 wurden Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Morbidität und Verträglichkeit durchgeführt. Diese sind im Studienbericht sowie der Publikation zur Studie beschrieben. Es zeigten sich keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen [1, 26].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Behandlung von Patienten mit akuter HCV-Infektion ist für die Eliminierung von HCV von entscheidender Bedeutung. Verzögerungen erhöhen das Risiko, dass Patienten aus der Versorgung herausfallen und das Virus weiter übertragen. Während die Leitlinien empfehlen, die Behandlung bei Diagnose einer akuten Infektion zu beginnen, waren bis vor kurzem keine DAA für die Therapie einer akuten HCV-Infektion zugelassen. Mit Glecaprevir/Pibrentasvir steht nun die erste im Anwendungsgebiet zugelassene, effektive und sehr gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, welche direkt bei Diagnose begonnen werden kann.

Eine Therapie der HCV-Infektion in der akuten Infektionsphase ist von entscheidender Bedeutung, da nur durch eine rechtzeitige Diagnose und Intervention Infektionsketten unterbrochen werden können und damit die unkontrollierte Verbreitung des HCV aufgehalten werden kann [29]. Aufgrund der klinischen Relevanz für die Patienten mit akuter HCV-Infektion wurden die Ergebnisse der Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 dargestellt.

In der Gesamtschau der hier gezeigten Daten deckt Glecaprevir/Pibrentasvir den medizinischen Bedarf bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion, indem die Therapie mit Glecaprevir/Pibrentasvir – unabhängig vom Genotyp – hohe Heilungsraten erzielt, keine zusätzliche Gabe von Ribavirin benötigt und insgesamt sehr gut verträglich ist. Eine Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir stellt einen optimierten und interaktionsarmen Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss der krankheitsbezogenen Charakteristika zu Therapiebeginn dar. Die Ergebnisse der Studie M20-350 zeigen die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressieren den bislang bestehenden therapeutischen Bedarf im Rahmen einer akuten HCV-Infektion:

- Eine pangenotypische DAA-Therapie mit Interferon- und Ribavirin-Freiheit in allen Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose und unabhängig vom HCV-Genotyp
- Bis zu 100 %-ige Heilungsraten über alle Genotypen, unabhängig von den krankheitsbezogenen Charakteristika zu Therapiebeginn
- Kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen
- Reduktion der Fatigue und Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes zum Behandlungsende
- Niedrige Raten an DAA-bezogenen UE (15,7 %)
- Sehr gute Verträglichkeit der Behandlung mit sehr niedrigen Raten von schweren UE (5,6 %) und SUE (3,5 %)

Glecaprevir/Pibrentasvir bietet demnach Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp die erste zugelassene hochwirksame, Interferon- und Ribavirin-freie Therapieoption mit verbesserter Symptomatik und sehr guter Verträglichkeit. Die kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen stellt einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil gegenüber bisherigen Therapien dar.

Die von der Europäischen Kommission am 19. Juni 2026 erteilte Zulassung belegt den medizinischen Nutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der akuten HCV-Infektion bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter. Jedoch lässt sich auf Basis der formalen Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA anhand der derzeit bestverfügbaren Evidenz **kein Zusatznutzen** für Glecaprevir/Pibrentasvir ableiten. Dennoch stellt Glecaprevir/Pibrentasvir eine wertvolle neue und zugelassene Therapieoption dar, um den hohen therapeutischen Bedarf der bisher nicht versorgten Patienten mit akuter HCV-Infektion zu decken und bietet, wie in diesem Dossier dargelegt, für die betroffenen Patienten eine patientenrelevante Verbesserung zu bisherigen Therapieoptionen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) ist für Erwachsene und Kinder im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der akuten und chronischen HCV-Infektion zugelassen. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität) der Therapie ist bereits mit der Zulassung durch die EU-Kommission vom 19. Juni 2026 nachgewiesen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT.

Im Folgenden werden die Anforderungen an die Patientenpopulation, Intervention, ZVT, patientenrelevanten Endpunkte und die Studientypen für die vorliegende Nutzenbewertung definiert.

Patientenpopulation

Glecaprevir/Pibrentasvir wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der akuten HCV-Infektion angewendet. Die Patientenpopulation wird in der Fachinformation konkretisiert durch die Nennung der Behandlungsdauer für spezifische Populationen in Abhängigkeit von Zirrhose, Vorbehandlungsstatus und Vorliegen einer Leber- oder Nierentransplantation. Die Behandlungsdauer von Glecaprevir/Pibrentasvir bei pädiatrischen Patienten entspricht dabei der Behandlungsdauer von erwachsenen Patienten [2, 3].

Intervention

Als Intervention wurde Glecaprevir/Pibrentasvir untersucht. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre 300 mg/120 mg (3 Tabletten à 100 mg/40 mg täglich oral zu einer Mahlzeit). Für Kinder im Alter von 3 Jahren und älter richtet sich die empfohlene Dosierung nach dem Körpergewicht (< 45 kg) (siehe Tabelle 4-2). Glecaprevir/Pibrentasvir wird als Granulat einmal täglich oral zu einer Mahlzeit verabreicht. Die Behandlungsdauer mit Glecaprevir/Pibrentasvir beträgt in allen Altersgruppen 8 Wochen.

Tabelle 4-2: Pädiatrische Dosierung mit Glecaprevir/Pibrentasvir

Zielgruppe	Darreichungsform, Behandlungsdauer und Dosierung von Glecaprevir/Pibrentasvir
Kinder im Alter von 3 bis 11 Jahren	Granulat 1 x täglich für 8 Wochen
≥ 12 – < 20 kg	150 mg/60 mg (3 Granulat-Beutel à 50 mg/20 mg)
≥ 20 – < 30 kg	200 mg/80 mg (4 Granulat-Beutel à 50 mg/20 mg)
≥ 30 – < 45 kg	250 mg/100 mg (5 Granulat-Beutel à 50 mg/20 mg)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch vom 29. September 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-197) hat der G-BA für Personen im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter Hepatitis C-Infektion folgende ZVT festgelegt [17]:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Elbasvir/Grazoprevir (kommt nur für Patienten ab 12 Jahren mit Infektionen mit Genotyp 1 oder 4 infrage)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (kommt nur für Patienten mit Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 infrage)
- Sofosbuvir/Velpatasvir

Wie in Modul 3 dargelegt, folgt AbbVie der vom G-BA festgelegten ZVT.

Die Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir wurde nach der Beratung zum April 2026 weltweit außer Vertrieb genommen und steht somit nicht mehr für die Regelversorgung zur Verfügung [32]. Daher kommt sie nicht mehr als ZVT in Betracht und wird im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird demnach folgende ZVT zugrunde gelegt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
    - Ledipasvir/Sofosbuvir (kommt nur für Patienten mit Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 infrage)
    - Sofosbuvir/Velpatasvir

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Zum Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels muss nach § 2 Absatz 3 und 4 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt vorliegen, welcher sich in einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, einer Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der ZVT zeigt [6].

Studientypen

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens werden RCT, Evidenzstufe 1b, herangezogen.

Falls zur Beantwortung der Fragestellung keine RCT vorliegen sollte, werden Ergebnisse aus Studien niedrigerer Evidenzstufen (z. B. nicht randomisierten Studien, einarmigen Studien, Zulassungsstudien) lediglich aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und der klinischen Relevanz dargestellt, jedoch nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gemäß der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir wird nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Diejenigen Studien, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Diese sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT)

Kriterium	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Population	Erwachsene, jugendliche Patienten (≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre) und Kinder im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	E1	Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind	A1
Intervention	Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß Fachinformation	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Intervention, nicht fachinformationskonformer Einsatz (z. B. Wirkstoffkombination entspricht nicht Fachinformation)	A2

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Vergleichs-therapie[a]	Individualisierte Therapie unter Auswahl von[b] • Sofosbuvir/Velpatasvir • Ledipasvir/Sofosbuvir (nur für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6)	E3	Abweichende Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	A3
Endpunkte	Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen	A5
Studiendauer	≥ 20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung und 12 Wochen Nachbeobachtung)	E6	Kürzere Studiendauer	A6
Publikations-typ	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen; Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7

a: Therapiedauer und Dosierung gemäß deutscher Fachinformation.

b: Die vom G-BA als Teil der ZVT benannte Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir wurde im April 2026 außer Vertrieb genommen und steht somit nicht mehr für die Regelversorgung zur Verfügung. Daher kommt sie nicht mehr als ZVT in Betracht und wird im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Auf die Recherche zu einarmigen Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche wurde verzichtet, da diese im vorliegenden Fall nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden können. Dramatische Effekte im Sinne einer zehnfachen Verbesserung eines Endpunkts im Vergleich zu den im Rahmen der ZVT benannten DAA Sofosbuvir/Velpatasvir und Ledipasvir/Sofosbuvir ist aufgrund der hohen Ansprechraten sowie der Interferon-Freiheit der ZVT medizinisch nicht zu erwarten.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden.

Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden an die Einschlusskriterien der jeweiligen Datenbank angepasst. Die Suchstrategien bestehen jeweils aus einer Kombination von Freitextbegriffen und Schlagworten („Medical Subject Headings [MeSH])“ oder verwandte Begriffe, die in anderen Datenbanken enthalten sind).

Um die Recherche mit einer möglichst hohen Sensitivität durchzuführen, enthält die Suchstrategie nur Suchbegriffe für die Erkrankung und Intervention in Verbindung mit einem validierten RCT-Filter. Die verwendeten Suchstrategien sind für jede Datenbank detailliert beschrieben (Anhang 4-A). Die Suche wurde am 23. Juni 2026 in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studienregister

Die Suche erfolgte in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS. Die Suchstrategie wurde für alle Register separat entwickelt und es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen. Die Suche erfolgte am 23. Juni 2026. Der Überblick über die verwendeten Suchstrategien ist unter Anhang 4-B aufgeführt.

Studienergebnisdatenbanken

Das Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) wird nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die bereits anderweitig (über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Entsprechend der Dossiervorlage wird die Suchstrategie für diese Datenbank nicht dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits über andere Rechercheschritte (über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden und dient dazu, ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die in anderen, öffentlich zugänglichen Quellen nicht abgebildet sind. Entsprechend der Dossiervorlage wird die Suchstrategie für diese Datenbank nicht dokumentiert.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bibliografische Recherche

Die in den medizinischen Datenbanken gefundenen Treffer wurden nach der Entfernung von Dubletten durch Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) selektiert.

Zunächst wurde ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt. Gleichzeitig wurden in diesem Schritt auch Ergebnisse ausgeschlossen, wenn z. B. über die Art der Veröffentlichung deutlich erkennbar war, dass es sich um Abstracts oder Reviews und nicht um die Vollpublikation einer Studie handelte. Publikationen, bei denen anhand des Titels und des Abstracts keine eindeutige Relevanzbeurteilung möglich war, wurden im Volltext gesichtet. Für Studien, die durch die Sichtung des Volltextes ausgeschlossen wurden, erfolgte die Dokumentation des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Die Studienselektion wurde unabhängig voneinander von zwei Personen durchgeführt. Bei Unstimmigkeiten bezüglich Ein- und Ausschlusses des Treffers wurde ein Konsens gefunden.

Studienregister

Die Auswahl der einzubeziehenden Treffer aus der Suche in den Studienregistern erfolgte getrennt für jedes Studienregister anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3). Die Selektion wurde anhand der im Studienregister hinterlegten Informationen getroffen. Gründe für den Ausschluss von Studien aus der Suche in Studienregistern sind in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Auswahl der Studien erfolgte wie bei der bibliografischen Literaturrecherche unabhängig voneinander durch zwei Personen. Bei Unstimmigkeiten bezüglich Ein- und Ausschlusses des Treffers wurde ein Konsens gefunden.

Studienergebnisdatenbanken

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken beschränkte sich auf Studien, die bereits durch die Literaturrecherche oder Studienregisterrecherche identifiziert wurden.

G-BA-Website

Die Suche auf der Website des G-BA beschränkte sich auf Studien, die bereits durch die Literaturrecherche oder Studienregisterrecherche identifiziert wurden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurde keine relevante RCT im Anwendungsgebiet identifiziert, so dass eine Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend den Vorgaben des G-BA sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entfällt. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird verzichtet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Nicht zutreffend. Durch die Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Durch die Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Durch die Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Durch die Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Durch die Recherchen wurde keine für das Anwendungsgebiet relevante RCT identifiziert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Wie in Abschnitt 4.2.2 dargelegt, werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Keine relevante RCT identifiziert.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-4 haben den Stand vom 23. Juni 2026. Es konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir in der Population der Erwachsenen und Kinder im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion relevant ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine relevante RCT identifiziert.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der

Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

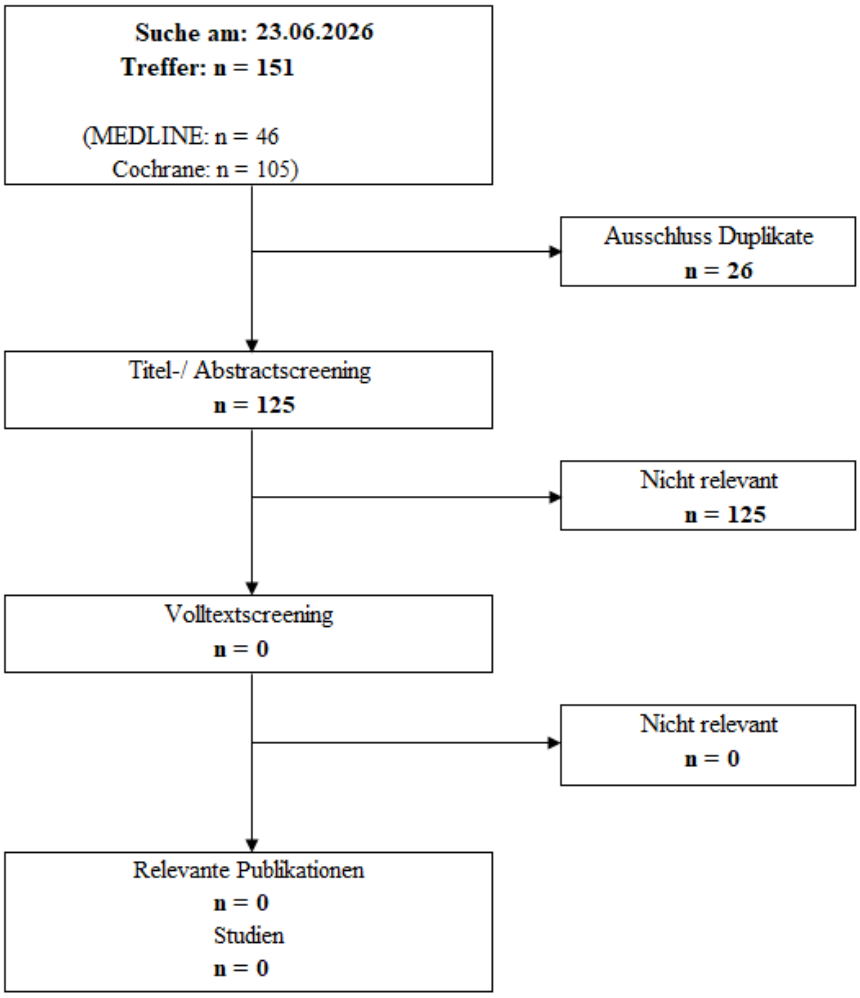


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der bibliografischen Recherche vom 23. Juni 2026 nach dem zu bewertenden Arzneimittel Glecaprevir/Pibrentasvir wurden nach Ausschluss der Duplikate 125 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) überprüft wurden. Abbildung 4-1 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Recherche. Es wurde keine Publikation identifiziert, die Ergebnisse für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT enthält.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine relevante RCT identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Recherche wurde am 23. Juni 2026 durchgeführt. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir in der Population der Erwachsenen und Kinder im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion relevant ist.

Da keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte (z. B. über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche), wurde keine Suche in der Studienergebnisdatenbank der EMA durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevante RCT identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine Suche auf der Webseite des G-BA wurde nicht durchgeführt, da keine relevante RCT identifiziert wurde, in der Glecaprevir/Pibrentasvir mit der ZVT verglichen wird.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Keine relevante RCT identifiziert.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet wurden keine direkt vergleichenden Studien gegenüber den vom G-BA benannten ZVT-Optionen identifiziert.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.						
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
Nicht zutreffend.			
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren

Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte

Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-15 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

[16] unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT im Anwendungsgebiet der akuten HCV-Infektion anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT.

Im Beratungsgespräch vom 29. September 2025 (Beratungsanforderung 2025-B-197) hat der G-BA für Personen im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion folgende ZVT festgelegt [17]:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Elbasvir/Grazoprevir (kommt nur für Patienten ab 12 Jahren mit Infektionen mit Genotyp 1 oder 4 infrage)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (kommt nur für Patienten mit Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 infrage)
- Sofosbuvir/Velpatasvir

Die Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir wurde nach der Beratung zum April 2026 weltweit außer Vertrieb genommen und steht somit nicht mehr für die Regelversorgung zur Verfügung [32]. Daher kommt sie nicht mehr als ZVT in Betracht und wird im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird demnach folgende ZVT zugrunde gelegt:

- Individualisierte Therapie unter Auswahl von
    - Ledipasvir/Sofosbuvir (kommt nur für Patienten mit Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 infrage)
    - Sofosbuvir/Velpatasvir

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine RCT von Glecaprevir/Pibrentasvir im Anwendungsgebiet der akuten HCV-Infektion vor. Somit sind keine Ergebnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT gegenüber der ZVT verfügbar. Aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem aufgrund der klinischen Relevanz für die Patienten mit akuter HCV-Infektion werden die Ergebnisse der Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 (NCT04903626) im nachfolgenden Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend dargestellt.

Evidenzstufe

Bei der Studie M20-350 handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit akuter HCV-Infektion untersucht wurden. Die Studie entspricht der Evidenzstufe IV. Unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz zeigt die Studie M20-350 ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Glecaprevir/Pibrentasvir im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Studienqualität

Bei der Phase IIIb Studie M20-350 handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie in der Indikation akute HCV-Infektion. Diese ist im nachfolgenden Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend dargestellt.

Die Studie M20-350 (NCT04903626) wurde vom 24. August 2021 bis 17. September 2024 an 70 Studienzentren in 8 Ländern (USA, Österreich, Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien) in Europa, Nordamerika und Australien durchgeführt. Es wurden insgesamt 286 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten mussten eine vom Arzt diagnostizierte akute HCV-Infektion aufweisen (siehe Tabelle 4-30), ohne vorherige Behandlung der aktuellen Infektion und ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Die Patienten durften außerdem keine Anzeichen einer chronischen HCV-Infektion oder Hepatitis-B-Infektion aufweisen. Patienten mit einer Koinfektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) und Personen mit injizierendem Drogenkonsum (People who inject drugs, PWID), durften an der Studie teilnehmen. Eine detaillierte Übersicht der Patientencharakteristika sowie der Kriterien für eine akute HCV-Infektion befindet sich in Tabelle 4-30. Für die Studieneignung musste mindestens eines der Kriterien erfüllt sein. In der offenen Behandlungsphase wurden die Patienten über 8 Wochen oral mit Glecaprevir/Pibrentasvir in einer Dosierung von 300 mg/120 mg einmal täglich behandelt, gefolgt von einer 12-wöchigen Nachbehandlungsphase.

Die Qualitätsprüfung ergab, dass es sich bei der zulassungsrelevanten Studie M20-350 um eine nicht vergleichende Studie mit hohem Qualitätsstandard handelt. Diese Einschätzung gründet dabei auf einen konsekutiven Patienteneinschluss, einem präspezifizierten Studienziel, objektiv erfassten Endpunkten zur Wirksamkeit und Sicherheit, einer adäquaten statistischen Planung und Auswertung, sowie auf einer konsequenten Anwendung des festgelegten Studienprotokolls. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice (GCP) und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Da es sich bei der Studie M20-350 um eine nicht randomisierte Studie handelt, die keine kontrollierte Interventionsstudie ist, wird das Verzerrungspotenzial aus methodischen Gründen auf Studienebene als potenziell hoch bewertet [21]. Bei der Adressierung einzelner Aspekte, beispielsweise auf Endpunktebene, wurden keine zusätzlich verzerrenden Einflüsse auf die Aussagekraft der Ergebnisse identifiziert. Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gehen aus den vollständig vorliegenden Studiendokumenten nicht hervor. Die Analysen wurden wie geplant durchgeführt.

Die Studie M20-350 wird im vorliegenden Dossier aufgrund ihrer Relevanz präsentiert, da sie jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird, erfolgt keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir werden im Abschnitt 4.4.2 Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit dargestellt und damit für die Nutzenbewertung zentrale Endpunktekategorien berücksichtigt. Die Gesamtmortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Verträglichkeit erfasst. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter, krankheitsspezifischer Instrumente erhoben, adäquat ausgewertet und berichtet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Glecaprevir/Pibrentasvir wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der akuten und chronischen HCV-Infektion angewendet. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Behandlung der akuten HCV-Infektion bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter.

Die Hepatitis C stellt weltweit eine erhebliche Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar. Im Jahr 2016 hat sich Deutschland dem Ziel der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) angeschlossen, die eine Eliminierung der viralen Hepatitis als Bedrohung der öffentlichen Gesundheit bis zum Jahr 2030 anstrebt. Die HCV-Infektion ist daher nicht nur ein globales Problem, sondern zählt auch in Deutschland zu den relevanten gesundheitspolitischen Themen, was durch die nationale Umsetzung der WHO-Strategie unterstrichen wird [7, 46]. Um die globale Eliminierungsstrategie der WHO erfolgreich umzusetzen, ist eine evidenzbasierte Therapie in der akuten Infektionsphase von entscheidender Bedeutung. Nur durch eine rechtzeitige Diagnose und Intervention können Infektionsketten unterbrochen und damit die unkontrollierte Verbreitung des HCV aufgehalten werden [29]. Die Behandlung der akuten Hepatitis C galt lange Zeit als off-label-Therapie, da keine formale Zulassung der durch nationale und internationale Leitlinien empfohlenen modernen DAA bestand [5, 10, 30, 33, 41, 40].

Eine unbehandelte akute HCV-Infektion kann in eine chronische Erkrankung übergehen. Die akute Phase der HCV-Infektion bezieht sich auf die initiale Phase der Infektion, welche traditionell als die ersten 6 Monate nach der Ansteckung definiert wird, obwohl keine einheitliche, biologisch oder klinisch stringente Definition vorliegt [15] (siehe Modul 3.2.1). Die Diagnose erfolgt durch Nachweis von anti-HCV-Antikörpern und HCV-Ribonukleinsäure (RNA). Die HCV-RNA ist dabei im Serum einer infizierten Person häufig bereits wenige Tage nach der Infektion nachweisbar. Mit etwa 70 % geht die Mehrzahl der HCV-Infektionen in eine chronische Form über [4, 25, 27, 35]. Die chronische HCV-Infektion ist langfristig mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose, hepatischer Dekompensation, HCC und einer deutlich erhöhten Sterblichkeit assoziiert [36, 37]. Laut Welt-Hepatitis-Bericht der WHO aus dem Jahr 2024 waren Hepatitis B und C im Jahr 2022 nach Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) die tödlichsten viralen Infektionskrankheiten [37, 47]. Somit bleibt die globale Krankheitslast erheblich. Im Jahr 2022 starben weltweit 1,3 Millionen Menschen an viraler Hepatitis [47]. In Deutschland waren es im gleichen Jahr 506 Menschen, die laut statistischem Bundesamt (Destatis) an einer viralen Hepatitis starben [43]. Weltweit lassen sich etwa 27–40 % der Sterbefälle durch Leberzirrhose und 25–60 % der Sterbefälle durch HCC auf HCV zurückführen [9, 28, 34, 36]. Hepatitis C bleibt nach wie vor eine der Hauptursachen für eine Lebertransplantation [20, 36]. Fehlt eine adäquate Behandlung, steigt langfristig das Risiko leberassoziierter Todesfälle deutlich an [45]. Zusätzlich sind HCV-Infektionen mit einer Vielzahl extrahepatischer Manifestationen assoziiert. Hepatische und extrahepatische Manifestationen verschärfen die Folgeerkrankungen von HCV und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen [22]. Eine verzögerte Behandlung von HCV stellt aufgrund der Ausbreitung ab dem Zeitpunkt der Diagnose ein unmittelbares Risiko für Patienten und die Gemeinschaft dar, wobei Hochrisikogruppen etwa 80 % der Infektionen ausmachen, was die Dringlichkeit einer Behandlung unterstreicht.

DAA sind hochwirksam und führen in über 95 % der Fälle zur Heilung der HCV-Infektion [29, 31, 40]. Durch die Eliminierung des Virus sinkt das Risiko für hepatische und extrahepatische Manifestationen sowie für Langzeit- und Folgeerkrankungen: Neben einem sinkenden Risiko für extrahepatische Manifestationen profitieren Betroffene auch von einer verbesserten Lebensqualität [8]. Durch eine Therapie mit DAA können im weiteren Krankheitsverlauf sowohl die Notwendigkeit einer Lebertransplantation als auch die HCV-bedingte Sterblichkeit erheblich gesenkt werden [8, 19, 22]. Eine frühzeitige Diagnostik und Behandlung sind daher sowohl für die Begrenzung der Virusübertragung, als auch für die Verhinderung der Krankheitsprogression und damit verbundenen Folgekomplikationen entscheidend [41]. Mit der Zulassung einer DAA-Therapie für die akute Hepatitis C-Infektion entfällt der Off-Label-Einsatz, wodurch Verzögerungen beim Therapiebeginn vermieden und komplexe Genehmigungsprozesse reduziert werden – das entlastet Behandler von rechtlicher und administrativer Unsicherheit, erleichtert dadurch den Praxisalltag und ermöglicht Patienten einen schnellen Zugang zu einer hochwirksamen, sehr gut verträglichen Therapie. Glecaprevir/Pibrentasvir ist die einzige 8-wöchige Therapie für Patienten mit HCV-Infektion, unabhängig vom Stadium der Erkrankung. Sie ermöglicht eine sofortige Intervention infolge der Erstdiagnose und verfügt über eine nachgewiesene Erfolgsbilanz hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit.

Die Zielpopulation von Glecaprevir/Pibrentasvir umfasst, unabhängig vom Genotyp, Erwachsene und Kinder im Alter von 3 Jahren und älter mit einer akuten HCV-Infektion ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Nieren- oder Lebertransplantation, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepatienten) und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine RCT von Glecaprevir/Pibrentasvir im Anwendungsgebiet der akuten HCV-Infektion vor. Somit liegen keine Ergebnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT gegenüber der ZVT vor. Aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem aufgrund der klinischen Relevanz für die Patienten mit akuter HCV-Infektion werden die Ergebnisse der einarmigen, offenen und multizentrischen Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 dargestellt. Die Studie weist sehr hohe Heilungsraten bei sehr guter Verträglichkeit auf.

Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie

Studiendesign

Bei der pivotalen Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit akuter HCV-Infektion untersucht wurden.

In der Studie M20-350 wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit erhoben.

Studiendauer und Analysezeitraum

Die Studie bestand aus einer bis zu 30-tägigen Screening-Phase, einer 8-wöchigen Behandlungsphase und einer 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase.

Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten der Studie M20-350, die in der Zeit vom 24. August 2021 bis 17. September 2024 an 70 Studienzentren in 8 Ländern (USA, Österreich, Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien) in Europa, Nordamerika und Australien durchgeführt wurde.

Die Datenbank wurde mit Datum 23. September 2024 geschlossen. Insgesamt 92,0 % der Patienten der ITT-Population erhielten eine Behandlung, die mindestens 56,0 Tage (8 Wochen) dauerte. Die mittlere (SD) bzw. mediane Behandlungsdauer betrug 56,6 Tage (5,62) bzw. 57,0 Tage. Die minimale bzw. maximale Behandlungsdauer betrug 1,0 bzw. 79,0 Tage.

Von den 286 Patienten brachen 8 (2,8 %) die Studienbehandlung ab. Die häufigsten Gründe waren mit jeweils 3 Patienten Lost-to-Follow-up (1,0 %) und Nichteinhaltung der Studienbehandlung (1,0 %). Bei einem Patienten, der die Studienbehandlung aufgrund eines UE abbrach, bestand nach Ansicht des Prüfarztes keine begründete Möglichkeit, dass das Ereignis mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stand.

Intervention

Die Behandlung erfolgte über 8 Wochen oral mit Glecaprevir/Pibrentasvir in einer Dosierung von 300 mg/120 mg einmal täglich.

Studienpopulation

In die Studie M20-350 konnten Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit akuter HCV-Infektion eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 286 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Patienten mussten eine vom Arzt diagnostizierte, akute HCV-Infektion aufweisen, ohne vorherige Behandlung der aktuellen Infektion und ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Die Patienten durften außerdem keine Anzeichen einer chronischen HCV-Infektion oder Hepatitis-B-Infektion aufweisen. Patienten mit einer Koinfektion mit HIV-1 und PWID, durften an der Studie teilnehmen. Eine detaillierte Übersicht der relevanten Patientencharakteristika befindet sich in Tabelle 4-30.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie M20-350

Charakteristikum	**ITT Population N = 286**
Alter in Jahren	
MW (SD)	43,7 (11,71)
Median (Min; Max)	43,0 (20; 78)
Alter, n (%)	
18 bis < 40 Jahre	109 (38,1)
40 bis < 65 Jahre	161 (56,3)
65 bis < 75 Jahre	15 (5,2)
≥ 75 Jahre	1 (0,3)

Charakteristikum	ITT Population N = 286
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	31 (10,8)
Männlich	255 (89,2)
Abstammung, n (%)	
Weiß	246 (86,0)
Schwarz	30 (10,5)
Asiatisch	7 (2,4)
Verschiedene	3 (1,0)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	81 (28,3)
Europa	203 (71,0)
Rest der Welt	2 (0,7)
HCV-RNA-Level in log_{10} IU/ml	
MW (SD)	5,00 (1,640)
Median (Min; Max)	5,37 (1,2; 7,6)
HCV-RNA-Level, n (%)	
< LLOQ	12 (4,2)
≥ LLOQ	274 (95,8)
< 800.000 IU/ml	191 (66,8)
≥ 800.000 IU/ml	95 (33,2)
HCV-Genotyp, n (%) [a]	
1	165 (64,2)
2	11 (4,3)
3	33 (12,8)
4	48 (18,7)
5	0 (0,0)
6	0 (0,0)
Fehlend/unbekannt	29
Vorherige HCV-Infektion, n (%)	
Ja	52 (18,2)
Nein	234 (81,8)
Kriterien für eine akute HCV-Infektion erfüllt, n (%) [b]	
Kriterium A: Ja, negativer Befund für Anti-HCV-Antikörper, HCV-RNA und/oder HCV-Core-Antigen, gefolgt von einem positiven HCV-RNA- oder HCV-Core-Antigen-Befund, alles innerhalb eines Zeitraums von 8 Monaten vor dem Screening	83 (29,0)

Charakteristikum	**ITT Population N = 286**
Kriterium B: Ja, negativer Befund für Anti-HCV-Antikörper, HCV-RNA und/oder HCV-Core-Antigen, gefolgt von einem positiven HCV-RNA- oder HCV-Core-Antigen-Befund, alles innerhalb eines Zeitraums von 11 Monaten vor dem Screening; UND Risikoverhalten innerhalb von 6 Monaten vor positivem HCV-RNA- oder HCV-Core-Antigen-Befund	90 (31,5)
Kriterium C: Ja, klinische Anzeichen und Symptome, die mit einer akuten Hepatitis vereinbar sind (Alanin-Aminotransferase (ALT) > 5 × Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) und/oder Gelbsucht), ohne dass eine chronische Lebererkrankung oder eine andere Ursache für eine akute Hepatitis vorliegt, und positiver HCV-RNA- oder HCV-Core-Antigen-Befund, alles innerhalb eines Zeitraums von 8 Monaten vor dem Screening; UND Risikoverhalten innerhalb von 6 Monaten vor positivem HCV-RNA- oder HCV-Core-Antigen-Befund	239 (83,6)
Kriterium D: Ja, negativer Befund für Anti-HCV-Antikörper mit positivem HCV-RNA- oder HCV-Core-Antigen-Befund innerhalb eines Zeitraums von 5 Monaten vor dem Screening	43 (15,0)
Keines der Kriterien erfüllt	6 (2,1)
ALT in U/L	
MW (SD)	228,2 (287,76)
Median (Min; Max)	136,5 (9; 2002)
ALT, n (%)	
≤ ULN	63 (22,0)
> ULN bis ≤ 3 × ULN	83 (29,0)
> 3 × ULN bis ≤ 5 × ULN	57 (19,9)
> 5 × ULN bis ≤ 10 × ULN	47 (16,4)
> 10 × ULN	36 (12,6)
Gesamtbilirubin in µmol/L	
MW (SD)	13,4 (13,32)
Median (Min; Max)	10,1 (3; 172)
Gesamtbilirubin, n (%) [c]	
< 34,2 µmol/L	274 (95,8)
≥ 34,2 µmol/L	12 (4,2)
Zirrhosestatus, n (%)	
Zirrhotisch	5 (1,7)
Nicht zirrhotisch	278 (97,2)
Unbekannt – Testergebnisse unbestimmt	3 (1,0)

Charakteristikum	ITT Population N = 286
Fibrosestatus, n (%)	
F0 – F1	238 (85,6)
F2	15 (5,4)
F3	20 (7,2)
F4	5 (1,8)
Fehlend	8
PWID-Klassifizierung, n (%) [d]	
Aktuell/kürzlich	41 (14,3)
Aktuell	14 (4,9)
Kürzlich	27 (9,4)
Ehemalig/nicht	245 (85,7)
Ehemalig	7 (2,4)
Nicht	238 (83,2)
Vorgeschichte des Konsums nicht verschriebener Medikamente/illegaler Drogen, n (%)	
Ja, zum Zeitpunkt des Studienendes noch andauernd	34 (11,9)
Ja, letzte Dosis nach der letzten Dosis der Studienbehandlung	3 (1,0)
Ja, letzte Dosis während der Studienbehandlungsdauer	12 (4,2)
Ja, letzte Dosis weniger als 6 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	73 (25,5)
Ja, letzte Dosis 6 bis 12 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	15 (5,2)
Ja, letzte Dosis mehr als 12 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	20 (7,0)
Ja, Zeitpunkt der letzten Dosis unbekannt	3 (1,0)
Nein	126 (44,1)
Vorgeschichte des Konsums injizierbarer nicht verschriebener Medikamente/illegaler Drogen, n (%)	
Ja, zum Zeitpunkt des Studienendes noch andauernd	11 (3,8)
Ja, letzte Dosis nach der letzten Dosis der Studienbehandlung	2 (0,7)
Ja, letzte Dosis während der Studienbehandlungsdauer	1 (0,3)
Ja, letzte Dosis weniger als 6 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	20 (7,0)
Ja, letzte Dosis 6 bis 12 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	7 (2,4)
Ja, letzte Dosis mehr als 12 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	7 (2,4)
Ja, Zeitpunkt der letzten Dosis unbekannt	0 (0,0)
Nein	238 (83,2)
Vorgeschichte einer Opiatsubstitutionstherapie, n (%)	
Ja, zum Zeitpunkt des Studienendes noch andauernd	21 (7,5)
Ja, weniger als 6 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	3 (1,1)
Ja, 6 bis 12 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	1 (0,4)
Ja, mehr als 12 Monate vor Beginn der Studienbehandlung	3 (1,1)
Ja, Zeitpunkt unbekannt	0 (0,0)
Nein	252 (90,0)
Unbekannt	6

Charakteristikum	ITT Population N = 286
Risikoverhalten für eine akute HCV-Infektion, n (%) [e]	
Gemeinsame Nutzung von Utensilien zum Injizieren von Drogen	54 (18,9)
Gemeinsame Nutzung von Utensilien zum Konsumieren von Drogen ohne Injektion	53 (18,5)
Ungeschützter Geschlechtsverkehr mit mehreren Partnern	172 (60,1)
Ungeschützter Geschlechtsverkehr mit anderen Männern	190 (66,4)
Riskante Tätowierungen oder Piercings	11 (3,8)
Gemeinsame Nutzung von möglicherweise mit Blut kontaminierten persönlichen Gegenständen	20 (7,0)
Beschäftigte im Gesundheitswesen mit beruflicher Exposition	6 (2,1)
Sonstiges Verhalten	25 (8,7)
Gruppiertes Risikoverhalten für eine akute HCV-Infektion (Gruppe 1), n (%) [e]	
Kontaminierte Nadeln oder intravenöser Drogenkonsum	54 (18,9)
Kontakt mit infizierter Person	244 (85,3)
Berufliche Exposition	6 (2,1)
Sonstiges Verhalten	25 (8,7)
Gruppiertes Risikoverhalten für eine akute HCV-Infektion (Gruppe 2), n (%) [e]	
Drogenkonsum	86 (30,1)
Sexuelle Übertragung	226 (79,0)
Kontakt durch kontaminierte Gegenstände	28 (9,8)
Beruflich	6 (2,1)
Sonstiges Verhalten	25 (8,7)
HCV-HIV-1 Koinfektion, n (%)	
Ja	142 (49,7)
Nein	144 (50,3)
HIV-1 RNA n (%) [f]	
< 20 µmol/L Kopien/ml	124 (87,3)
≥ 20 µmol/L Kopien/ml	18 (12,7)

a: Finaler Genotyp aus phylogenetischer Analyse oder vom Zentrallabor, falls kein phylogenetisches Ergebnis verfügbar war.

b: Die Patienten konnten unter jedem akuten Kriterium gezählt werden, daher kann die Summe der für die akuten Kriterien angegebenen Zahlen größer sein als die Gesamtzahl der Patienten.

c: 34,2 µmol/L = 2 mg/dL; der obere Grenzwert für Gesamtbilirubin liegt bei etwa 1,2 mg/dL.

d: PWID-Klassifikation definiert in Bezug auf den Beginn der Studienbehandlung.

e: Die Patienten konnten unter jedem Risikoverhalten für eine akute HCV-Infektion gezählt werden; daher kann die Summe der für das Risikoverhalten für eine akute HCV-Infektion angegebenen Zahlen größer sein als die Gesamtzahl der Patienten.

f: Basierend auf HCV/HIV-koinfizierten Patienten.

ALT: Alanin-Aminotransferase; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1; ITT: Intention to treat; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PWID: Personen, die derzeit intravenös Drogen konsumieren; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; ULN: Obere Normgrenze

Quelle: [1]

Wie aus Tabelle 4-30 ersichtlich, war die Mehrheit der Patienten in der ITT-Population männlich (89,2 %) und weiß (86,0 %). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 43,7 Jahren, wobei 94,4 % der Patienten < 65 Jahre waren. Der überwiegende Anteil der Patienten wies einen HCV-Genotyp 1 auf (64,2 %), hatte einen Fibrosestatus von F0 – F1 (85,6 %) und war nicht zirrhotisch (97,2 %). Darüber hinaus lag bei 81,8 % der Patienten keine Vorgeschichte einer früheren HCV-Infektion vor. Etwa die Hälfte der Patienten war gleichzeitig mit HIV-1 infiziert (49,7 %) und mehr als die Hälfte hatte Erfahrung mit Konsum nicht verschriebener Medikamente/illegaler Drogen (55,9 %), 16,8 % berichteten über den Konsum injizierbarer Medikamente/Drogen. Die Mehrheit der Patienten (83,6 %) erfüllte das „Kriterium C“ (siehe Tabelle 4-30) für eine akute HCV-Infektion. Insgesamt waren zu Beginn der Studienbehandlung 14,3 % der Patienten aktuell oder kürzlich PWID. Ungeschützter Geschlechtsverkehr und Drogenkonsum zählten zu dem am häufigsten genannten Risikoverhalten für eine akute HCV-Infektion, wobei eine Person mehrere Kriterien erfüllen konnte. Zur Baseline hatten 12 Patienten (4,2 %) einen HCV-RNA-Wert unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification, LLOQ); 11 dieser Patienten hatten beim Screening einen HCV-RNA-Wert ≥ LLOQ und der verbleibende Patient wurde trotz einer Abweichung vom Protokoll hinsichtlich der Eignung (fehlender Nachweis einer akuten HCV-Infektion) in die Studie aufgenommen. Zu Studienbeginn wiesen 66,8 % der Patienten ein HCV-RNA-Level von < 800.000 IU/ml auf, während die mittlere HCV-RNA zu Studienbeginn bei 5,0 $\log_{10}$ IU/ml lag.

Obwohl die Studie sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche ab einem Alter von ≥ 12 Jahren konzipiert war, wurden aufgrund der geringen Inzidenz akuter HCV-Infektionen und des Fehlens routinemäßiger Vorsorgeuntersuchungen bei pädiatrischen Patienten sowie aufgrund von Herausforderungen bei der Diagnose (z. B. fehlende Anbindung an das Gesundheitssystem) bei Hochrisikojugendlichen keine Jugendlichen in die Studie aufgenommen [1, 26]. Die Extrapolation der Wirksamkeit von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der akuten HCV-Infektion von erwachsenen auf pädiatrische Patienten basiert auf der gemeinsamen Pathophysiologie und dem natürlichen Verlauf der Erkrankung sowie dem ähnlichen Ansprechen auf die Behandlung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit chronischer HCV-Infektion. Die Pharmakokinetik von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Erwachsenen und Kindern mit chronischer HCV-Infektion ist gut charakterisiert. Es wurde zuvor festgestellt, dass es keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der Exposition gegenüber Glecaprevir/Pibrentasvir bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit chronischer HCV-Infektion gibt, die die zugelassenen Dosierungsschemata erhalten. Angesichts der zu erwartenden Ähnlichkeit zwischen Patienten mit akuter und chronischer HCV-Infektion ist es naheliegend, dass keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition gegenüber Glecaprevir/Pibrentasvir zwischen Erwachsenen und Kindern bestehen. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Exposition gegenüber Glecaprevir/Pibrentasvir die SVR12-Raten beeinflusst. Daher entsprechen die vorgeschlagenen Dosierungsschemata für Erwachsene, Jugendliche und Kinder mit akuter HCV-Infektion den zugelassenen Dosierungsschemata für Patienten mit chronischer HCV-Infektion [2, 3].

Auswertung

Die Auswertungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der Studie M20-350 wurden in der ITT-Population durchgeführt, welche 286 Patienten umfasste und definiert war als alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zusätzlich wurde die Analyse des SVR12 als sekundärer Endpunkt in der mITT-Population ausgewertet. Die mITT-Population umfasste 275 Patienten und war definiert als alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, mit Ausnahme derjenigen, die aus anderen Gründen als dem virologischen Versagen kein SVR12 erreicht haben (z. B. aufgrund einer HCV-Reinfektion, eines frühen Abbruchs der Studienbehandlung oder fehlender HCV-RNA-Daten im SVR12-Zeitfenster nach rückwirkender Imputation). Die Analysen wurden wie im statistischen Analyseplan der Studie M20-350 präspezifiziert durchgeführt und im Studienbericht abgebildet [1]. Im Folgenden werden die wichtigen Ergebnisse aus dem Studienbericht der Studie M20-350 dargestellt.

Validität und Operationalisierung der Endpunkte

In der Studie M20-350 wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit untersucht. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet.

Als Wirksamkeitsendpunkte wurden Gesamtmortalität, SVR12, Versagen während der Behandlung, Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung, HCV-Reinfektion nach Therapie, EQ-5D VAS und FSS ausgewertet. Alle dargestellten Endpunkte wurden in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als valide und patientenrelevant anerkannt.

Mortalität

Die krankheitsbedingte Mortalität und deren Vermeidung durch die Therapie stellen grundsätzlich einen für die Patienten relevanten Endpunkt dar. Mortalität ist ein vom G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [18, 21]. Mortalität wurde in der Studie M20-350 im Rahmen der UE als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung erfasst.

Morbidität

Sustained Virological Response

Das Ziel einer HCV-Therapie ist die komplette Eliminierung des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [41]. Definiert wird die Eliminierung des HCV durch das virologische Ansprechen (SVR). Dabei handelt es sich um ein zentrales Therapieziel, das in den Leitlinien [10, 41] anerkannt und auch von den Zulassungsbehörden akzeptiert wird [11, 16]. Durch die Eliminierung des HCV werden das Fortschreiten der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines HCC wird vermindert, und das Infektionsrisiko aufgehoben [41]. Das Erreichen der SVR kann demnach mit der Heilung der Infektion gleichgesetzt werden. Auch das Robert Koch-Institut (RKI) bezeichnet das Erreichen einer SVR als Heilung der

Infektion [36]. In der Studie M20-350 wurde SVR operationalisiert als der Anteil an Patienten, deren HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende unterhalb der Nachweisgrenze (LLOQ [15 IU/ml]) liegt (SVR12). Als Sensitivitätsanalyse wurde SVR operationalisiert als Anteil an Patienten, welche eine SVR12 erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter LLOQ), gemessen 12 Wochen nach Behandlungsende unter Ausschluss der Patienten, die die SVR12 aus anderen Gründen als virologisches Versagen nicht erreichten (mITT-Population).

Versagen während der Behandlung, Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung und HCV-Reinfektion nach Therapie

Ergänzend zur Analyse der SVR wurden die folgenden Endpunkte als sekundäre Endpunkte analysiert:

- Versagen während der Behandlung, operationalisiert in der ITT-Population als bestätigter Anstieg um > 1 log10 IU/ml über den Tiefstwert während der Behandlung, bestätigte HCV-RNA ≥ 100 IU/ml nach HCV-RNA < LLOQ während der Behandlung oder HCV-RNA ≥ LLOQ beim Behandlungsende (End of Treatment, EOT) mit Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen).

- Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung, operationalisiert als bestätigte HCV-RNA ≥ LLOQ zwischen EOT und 12 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (bis einschließlich des SVR12-Bewertungszeitpunkts), unter Ausschluss von Reinfektionsfällen, für Patienten der ITT-Population, die die Behandlung wie geplant abgeschlossen haben (definiert als Behandlungsdauer mit dem Studienmedikament ≥ 52 Tage) und bei denen die HCV-RNA am EOT unterhalb der LLOQ lag sowie mindestens ein HCV-RNA-Wert nach der Behandlung vorlag.

- HCV-Reinfektion nach Therapie, operationalisiert in der ITT-Population als bestätigte HCV-RNA ≥ LLOQ im Zeitraum nach der Behandlung sowie der Nachweis eines anderen HCV-Genotyps, -Subtyps oder -Klade nach der Behandlung im Vergleich zur Baseline.

Euro-Qol-5 Dimensions Visuelle Analogskala

Zur Erfassung des Gesundheitszustands wurde in der Studie M20-350 die EQ-5D VAS erhoben, ein international anerkanntes Instrument zur standardisierten Erfassung des subjektiven Gesundheitszustands aus Patientensicht [14]. Über den visuellen EQ-5D VAS Wert beurteilen die Patienten ihren Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0-100 vor Verabreichung des Studienmedikaments am Tag 1, bei der Visite zum Behandlungsende (EOT) und bei der Visite 12 Wochen nach der Behandlung bzw. nach dem Absetzen der Behandlung. Die Skala reicht von „bester vorstellbarer Gesundheitszustand“ (100) bis „schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand“ (0) [13]. Der EQ-5D wurde unter anderem bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung validiert und findet auch Anwendung bei der Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion [42, 48].

Fatigue Severity Scale

Der Schweregrad der Fatigue (Ermüdung) wurde in der Studie M20-350 anhand der FSS bewertet, einem validierten Fragebogen mit 9 Fragen, die auf einer 7-Punkte-Likert-Skala bewertet werden, wobei höhere Werte einen höheren Schweregrad der Ermüdung anzeigen [23]. Die Erfassung wurde vor Verabreichung des Studienmedikaments am Tag 1, bei der EOT-Visite und bei der Visite 12 Wochen nach der Behandlung/nach dem Absetzen der Behandlung durchgeführt. Die FSS ist ein für die Indikation HCV-Infektion validierter patientenberichteter Fragebogen [38]. Fatigue gehört zu den häufigsten Symptomen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und kann sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken [44]. Es konnte gezeigt werden, dass das Erreichen eines SVR mit einer erheblichen Verbesserung der Fatigue einhergeht [39]. Eine Reduktion der Fatigue kann daher als Hinweis auf eine effektive Behandlung gewertet werden.

Verträglichkeit

Die Daten zur Verträglichkeit von Glecaprevir/Pibrentasvir basieren auf berichteten UE, definiert als UE, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und nicht später als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Diese werden nach verbindlichen internationalen Standards (GCP; ICH E6) erstellt und berichtet [12]. Alle UE wurden unter Verwendung von Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 27.0 zusammengefasst. Die Erhebung dieses Endpunkts ist konzeptionell auf das Registrieren der Gesamtheit des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreibt der Endpunkt UE wesentlich die Lebensrealität des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen. Vom G-BA und vom IQWiG sind UE als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [18, 21].

Ergebnisse der Studie M20-350

Eine Übersicht der wichtigen Ergebnisse aus dem Studienbericht der Studie M20-350 befindet sich in Tabelle 4-31.

Tabelle 4-31: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie M20-350 in der ITT-Population

Endpunkt **Zeitpunkt**	**N**	**ITT-Population**
Mortalität		
Todesfälle, n (%)	286	0 (0,0)
Morbidität		
SVR12, n (%); [95 %-KI]	286	275 (96,2); [93,2; 97,8]
Versagen während der Behandlung, n (%); [95 %-KI]	286	0 (0,0); [0,0; 1,3]
Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung[a], n (%); [95 %-KI]	278	0 (0,0); [0,0; 1,4]
HCV-Reinfektion nach Therapie, n (%); [95 %-KI]	286	2 (0,7); [0,2; 2,5]

Endpunkt **Zeitpunkt**	**N**	**ITT-Population**
EQ-5D VAS[b]		
Baseline, MW	254	78,76
Veränderung bis EOT, MW; Veränderung MW (SD)	223	83,67; 4,34 (14,92)
Veränderung bis Ende Nachbeobachtung, MW; Veränderung MW (SD)	244	83,51; 4,81 (16,63)
FSS[b]		
Baseline, MW	253	3,7
Veränderung bis EOT, MW; Veränderung MW (SD)	220	3,4; -0,2 (1,3)
Veränderung bis Ende Nachbeobachtung, MW; Veränderung MW (SD)	244	3,4; -0,3 (1,3)
FSS[b]: Abnahme des Gesamtscores ab Baseline um ≥ 0,7 Punkte		
EOT, n (%); [95 %-KI]	220	66 (30,0); [24,3; 36,4]
Ende Nachbeobachtung, n (%); [95 %-KI]	244	82 (33,6); [28,0; 39,7]
Verträglichkeit		
Gesamtrate UE, n (%)	286	171 (59,8)
DAA-bezogene UE, n (%)	286	45 (15,7)
UE vom Grad ≥ 3, n (%)	286	16 (5,6)
DAA-bezogene UE vom Grad ≥ 3, n (%)	286	0 (0,0)
SUE, n (%)	286	10 (3,5)
DAA-bezogene SUE, n (%)	286	0 (0,0)
Therapieabbrüche aufgrund UE, n (%)	286	1 (0,3)
DAA-bezogene Therapieabbrüche aufgrund UE, n (%)	286	0 (0,0)
Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen, n (%)	286	0 (0,0)
HCC, n (%)	286	0 (0,0)

a: Es werden nur Patienten berücksichtigt, die die Behandlung abgeschlossen haben und für die HCV-RNA-Daten nach der Behandlung vorliegen.

b: Es werden nur Patienten berücksichtigt, für die sowohl Daten zur Baseline als auch Daten nach Baseline zum jeweils relevanten Zeitpunkt vorliegen.

DAA: Direkt antiviral wirksame Substanz; EOT: Behandlungsende; EQ-5D VAS: Euro-Qol-5 Dimensions Visuelle Analogskala; FSS: Fatigue Severity Scale; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis-C-Virus; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12: Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [1]

Mortalität

In der Studie M20-350 sind keine Todesfälle aufgetreten (siehe Tabelle 4-31).

Morbidität

Sustained Virological Response

In der Studie M20-350 erreichten 96,2 % der Patienten in der ITT-Population die SVR12 (275/286; 95 %-KI: 93,2 %; 97,8 %) (siehe Tabelle 4-31). Der untere Grenzwert des 95 %-KI lag über dem Effizienzkriterium von 90,5 %, welches basierend auf Daten zur chronischen HCV-Infektion bestimmt wurde. Somit wurde das primäre Wirksamkeitsziel in der Studie M20-350 erreicht.

In der spezifisch betrachteten mITT-Population der Patienten, mit Ausnahme derjenigen, die aus anderen Gründen als dem virologischen Versagen kein SVR12 erreicht haben, wiesen sogar 100 % der Patienten ein Ansprechen auf (275/275; 95 %-KI: 98,6 %; 100 %) [26]. Auch hier lag der untere Grenzwert des 95 %-KI über dem Effizienzkriterium von 92,7 %.

Versagen während der Behandlung

Kein Patient hatte ein Versagen während der Behandlung in der Studie (siehe Tabelle 4-31).

Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung

Kein Patient hatte einen Rückfall bis Woche 12 nach Behandlung in der Studie (siehe Tabelle 4-31).

HCV-Reinfektion nach Therapie

In der Studie M20-350 wiesen 0,7 % der Patienten in der ITT-Population eine HCV-Reinfektion nach Therapie auf (2/286; 95 %-KI: 0,2 %; 2,5 %) (siehe Tabelle 4-31).

Euro-Qol-5 Dimensions Visuelle Analogskala

Die mittleren Veränderungen des Wertes zur EQ-5D VAS gegenüber dem Baseline-Wert betrugen bei Behandlungsende und zum Ende der Nachbeobachtung 4,34 bzw. 4,81. Dieser Anstieg weist auf eine Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustands der Patienten unter Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir am Ende der Behandlung bzw. Nachbeobachtung hin (siehe Tabelle 4-31).

Fatigue Severity Scale

Bei Behandlungsende und zum Ende der Nachbeobachtung betrugen die mittleren Veränderungen des FSS-Gesamtscores gegenüber dem Baseline-Wert -0,2 bzw. -0,3. Diese Reduktionen weisen auf eine Verbesserung der von Patienten empfundenen Fatigue unter Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir am Ende der Behandlung bzw. Nachbeobachtung hin (siehe Tabelle 4-31). Die Responderanalysen zeigen, dass etwa ein Drittel der Patienten (30,0 % [66/220] bei Behandlungsende und 33,6 % [82/244] zum Ende der Nachbeobachtung) eine Abnahme von mindestens 0,7 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert im FSS-Gesamtscore aufwiesen, was ebenfalls eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Fatigue darstellt (siehe Tabelle 4-31).

Verträglichkeit

Insgesamt traten bei 171 Patienten (59,8 %) in der ITT-Population UE auf (siehe Tabelle 4-31). Auf Ebene der Preferred Terms waren die drei am häufigsten berichteten UE Diarrhö (18 [6,3 %]), Fatigue (18 [6,3 %]) und Nasopharyngitis (14; [4,9 %]). UE vom Grad ≥ 3 wurden bei 16 Patienten (5,6 %) berichtet, SUE bei 10 (3,5 %); keine davon standen im Zusammenhang mit Glecaprevir/Pibrentasvir. Möglicherweise DAA-bezogene UE traten bei 45 Patienten (15,7 %) auf, wobei die häufigsten Fatigue (10 [3,5 %]), Asthenie (7 [2,4 %]) und Kopfschmerzen (7 [2,4 %]) waren. Keines der DAA-bezogenen UE war vom Schweregrad ≥ 3 oder schwerwiegend (SUE) [1, 26]. Ein Patient (0,3 %) brach die Behandlung aufgrund von Schmerzen des Oberbauchs ab. Das UE war nicht schwerwiegend und es bestand kein Zusammenhang mit der Glecaprevir/Pibrentasvir Therapie. Bei keinem Patienten trat eine hepatische Dekompensation oder HCC auf (siehe Tabelle 4-31). Insgesamt wurden in der Population mit akuter HCV-Infektion keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Das Sicherheitsprofil entspricht dem der Zulassungsstudien zu Glecaprevir/Pibrentasvir bei chronischer HCV-Infektion.

Subgruppenanalysen

In der Studie M20-350 wurden Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Morbidität und Verträglichkeit durchgeführt. Diese sind im Studienbericht sowie der Publikation zur Studie beschrieben. Es zeigten sich keine Hinweise auf mögliche Effektmodifikationen [1, 26].

Gesamtfazit

Die Behandlung von Patienten mit akuter HCV-Infektion ist für die Eliminierung von HCV von entscheidender Bedeutung. Verzögerungen erhöhen das Risiko, dass Patienten aus der Versorgung herausfallen und das Virus weiter übertragen. Während die Leitlinien empfehlen, die Behandlung bei Diagnose einer akuten Infektion zu beginnen, waren bis vor kurzem keine DAA für Therapie einer akuten HCV-Infektion zugelassen. Mit Glecaprevir/Pibrentasvir steht nun die erste im Anwendungsgebiet zugelassene, effektive und sehr gut verträgliche Behandlungsoption zur Verfügung, welche direkt bei Diagnose begonnen werden kann.

Eine Therapie der HCV-Infektion in der akuten Infektionsphase ist von entscheidender Bedeutung, da nur durch eine rechtzeitige Diagnose und Intervention Infektionsketten unterbrochen werden können und damit die unkontrollierte Verbreitung des HCV aufgehalten werden kann [29]. Aufgrund der klinischen Relevanz für die Patienten mit akuter HCV-Infektion wurden die Ergebnisse der Phase IIIb Zulassungsstudie M20-350 dargestellt.

In der Gesamtschau der hier gezeigten Daten deckt Glecaprevir/Pibrentasvir den medizinischen Bedarf bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion, indem die Therapie mit Glecaprevir/Pibrentasvir – unabhängig vom Genotyp – hohe Heilungsraten erzielt, keine zusätzliche Gabe von Ribavirin benötigt und insgesamt sehr gut verträglich ist. Eine Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir stellt einen optimierten und interaktionsarmen Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss der krankheitsbezogenen Charakteristika zu Therapiebeginn dar.

Die Ergebnisse der Studie M20-350 zeigen die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressieren den bislang bestehenden therapeutischen Bedarf im Rahmen einer akuten HCV-Infektion:

- Eine pangenotypische DAA-Therapie mit Interferon- und Ribavirin-Freiheit in allen Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose und unabhängig vom HCV-Genotyp
- Bis zu 100 %-ige Heilungsraten über alle Genotypen, unabhängig von den krankheitsbezogenen Charakteristika zu Therapiebeginn
- Kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen
- Reduktion der Fatigue und Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes zum Behandlungsende
- Niedrige Raten an DAA-bezogenen UE (15,7 %)
- Sehr gute Verträglichkeit der Behandlung mit sehr niedrigen Raten von schweren UE (5,6 %) und SUE (3,5 %)

Glecaprevir/Pibrentasvir bietet demnach Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter mit akuter HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp die erste zugelassene hochwirksame, Interferon- und Ribavirin-freie Therapieoption mit verbesserter Symptomatik und sehr guter Verträglichkeit. Die kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen stellt einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil gegenüber bisherigen Therapien dar.

Die von der Europäischen Kommission am 19. Juni 2026 erteilte Zulassung belegt den medizinischen Nutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der akuten HCV-Infektion bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 3 Jahren und älter. Jedoch lässt sich auf Basis der formalen Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA anhand der derzeit bestverfügbaren Evidenz **kein Zusatznutzen** für Glecaprevir/Pibrentasvir ableiten. Dennoch stellt Glecaprevir/Pibrentasvir eine wertvolle neue und zugelassene Therapieoption dar, um den hohen therapeutischen Bedarf der bisher nicht versorgten Patienten mit akuter HCV-Infektion zu decken und bietet, wie in diesem Dossier dargelegt, für die betroffenen Patienten eine patientenrelevante Verbesserung zu bisherigen Therapieoptionen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene und Kinder im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der akuten HCV-Infektion	Kein Zusatznutzen belegt
HCV: Hepatitis-C-Virus	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie). *M20-350 Clinical Study Report: A Multicenter, Single-Arm Prospective Study to Evaluate Safety and Efficacy of GLE/PIB 8-Week Treatment in Adults and Adolescents with Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection*. 2025.
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie). *Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten; Stand Juni 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 26.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021676.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie). *Fachinformation Maviret® 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel; Stand Juni 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 26.06.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023393.
4. Aisyah DN, Shallcross L, Hully AJ, et al. *Assessing hepatitis C spontaneous clearance and understanding associated factors-A systematic review and meta-analysis.* J Viral Hepat. 2018; 25(6): 680–98. https://doi.org/10.1111/jvh.12866.
5. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). *HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C* [online]. 2023 [Zugriff: 05.06.2026]. URL: https://www.hcvguidelines.org/wp-content/uploads/2025/10/AASLD-IDSA_HCVGuidance_December_19_2023.pdf.
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V ("Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist)* [online]. 2025 [Zugriff: 22.08.2025]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.
7. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (BMZ). *Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen: BIS 2030 – Bedarfsorientiert Integriert Sektorübergreifend* [online]. 2016 [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/hiv-hepatitis-und-sti/bis-2030.html.
8. Christensen S, Stoehr A, Teuber G, et al. *Most vulnerable HCV patient groups treated with direct acting antivirals achieve high response rates and gain quality of life – Data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R)*. In: Viszeralmedizin 2023 77. Jahrestagung der DGVS mit Sektion Endoskopie Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie mit den Arbeitsgemeinschaften der DGAV und Jahrestagung der CACP; 11.09.2023 - 16.09.2023; Erst online. Dann Hamburg. 8th ed.: Georg Thieme Verlag; 2023. e458. https://doi.org/10.1055/s-0043-1771826.
9. Deutsche Leberstiftung. *Leberzirrhose (Schrumpfleber)* [online]. 2025 [Zugriff: 07.08.2025]. URL: https://www.deutsche-leberstiftung.de/presse/pressemappe/lebererkrankungen/leberzirrhose/.

10. European Association For The Study Of The Liver. *EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series ☆.* J Hepatol. 2020; 73(5): 1170–218. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018.
11. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis; EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev 1* [online]. 2016 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-direct-acting-antivirals-treatment-chronic-hepatitis-revision-1_en.pdf.
12. European Medicines Agency (EMA). *ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP); EMA/CHMP/ICH/135/1995* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf.
13. EuroQol Research Foundation. *EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument* [online]. 2019 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf.
14. EuroQol Research Foundation. *User Guide. EQ-5D-5L. How to apply, score, and present results from the EQ-5D-5L; Version 4.0 August 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://euroqol-domain.ams3.digitaloceanspaces.com/wp-content/uploads/2025/01/12124516/EQ-5D-5L-Userguide-2025-04.pdf.
15. Fasano M, Ieva F, Ciarallo M, et al. *Acute Hepatitis C: Current Status and Future Perspectives.* Viruses. 2024; 16(11): 1739. https://doi.org/10.3390/v16111739.
16. Food and Drug Administration (FDA). *Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry* [online]. 2017 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.fda.gov/media/79486/download.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2025-B-197 vom 29.09.2025*. 2025.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
19. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, et al. *Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents.* Rev Esp Enferm Dig. 2019; 111(6): 445–52. https://doi.org/10.17235/reed.2019.6063/2018.
20. Herzer K, Gerken G, Kroy D, et al. *Impact of direct-acting antiviral therapy on the need for liver transplantation related to hepatitis C in Germany.* J Hepatol. 2018; 69(4): 982–4. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.07.001.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 8.0* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.

22. Jeong D, Wong S, Karim ME, et al. *Direct-Acting Antivirals and Risk of Hepatitis C Extrahepatic Manifestations.* JAMA Netw Open. 2025; 8(6): e2514631. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.14631.
23. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus.* Arch Neurol. 1989; 46(10): 1121–3. https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022.
24. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: for and selecting studies* [online]. 2024 [Zugriff: 18.07.2025]. URL: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924.
25. Liu C-H, Kao J-H. *Acute hepatitis C virus infection: clinical update and remaining challenges.* Clin Mol Hepatol. 2023; 29(3): 623–42. https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0349.
26. Llibre JM, Boesecke C, Moon J, et al. *A single-arm phase IIIb study of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in adults with acute hepatitis C.* J Hepatol. 2025. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.11.009.
27. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. *Acute hepatitis C.* Lancet. 2008; 372(9635): 321–32. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61116-2.
28. Malek NP, Schmidt S, Huber P, et al. *The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.* Dtsch Arztebl Int. 2014; 111(7): 101–6. https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0101.
29. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. *Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 15(7): 412–24. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0026-5.
30. Martinello M, Naggie S, Rockstroh JK, Matthews GV. *Direct-Acting Antiviral Therapy for Treatment of Acute and Recent Hepatitis C Virus Infection: A Narrative Review.* Clin Infect Dis. 2023; 77(Suppl 3): S238-S244. https://doi.org/10.1093/cid/ciad344.
31. Martinello M, Orkin C, Cooke G, et al. *Short-Duration Pan-Genotypic Therapy With Glecaprevir/Pibrentasvir for 6 Weeks Among People With Recent Hepatitis C Viral Infection.* Hepatology. 2020; 72(1): 7–18. https://doi.org/10.1002/hep.31003.
32. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD). *Informationen zu ZEPATIER® (Elbasvir/Grazoprevir) von MSD* [online]. 2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.msd.de/forschung-und-arzneimittel/zepatier/.
33. National Health Service England (NHS). *Antivirals for adults with recent onset (acute) hepatitis C; Clinical Commissioning Urgent Policy Statement (URN: 170135P)* [online]. 2019 [Zugriff: 09.06.2025]. URL: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/09/Antivirals-for-adults-with-recent-onset-acute-hepatitis-C.pdf.
34. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. *The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide.* J Hepatol. 2006; 45(4): 529–38. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.05.013.
35. Robert Koch-Institut (RKI). *Hepatitis C; RKI-Ratgeber* [online]. 2004 [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_HepatitisC.html.

36. Robert Koch-Institut (RKI). *GBE-Themenheft Hepatitis C* [online]. 2016 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/H/HepatitisC/themenheft.pdf?__blob=publicationFile&v=1.
37. Robert Koch-Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin; 30-2025* [online]. 2025 [Zugriff: 31.07.2025]. URL: https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Epidemiologisches-Bulletin/2025/30_25.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
38. Rosa K, Fu M, Gilles L, et al. *Validation of the Fatigue Severity Scale in chronic hepatitis C.* Health Qual Life Outcomes. 2014; 12: 90. https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-90.
39. Sarkar S, Jiang Z, Evon DM, et al. *Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study.* J Hepatol. 2012; 57(5): 946–52. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.030.
40. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. *S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“.* Z Gastroenterol. 2018; 56(7): 756–838. https://doi.org/10.1055/a-0599-1320.
41. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion.* Z Gastroenterol. 2020; 58(11): 1110–31. https://doi.org/10.1055/a-1226-0241.
42. Schäfer A, Wittchen H-U, Backmund M, et al. *Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy.* Addiction. 2009; 104(4): 630–40. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02509.x.
43. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Deaths: Germany, years, causes of death, sex; Code: 23211-0001* [online]. 2025 [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/23211-0001/search/s/MjMyMTEtMDAwMQ==.
44. Swain MG. *Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management.* Can J Gastroenterol. 2006; 20(3): 181–8. https://doi.org/10.1155/2006/624832.
45. Tergast TL, Blach S, Tacke F, et al. *Updated epidemiology of hepatitis C virus infections and implications for hepatitis C virus elimination in Germany.* J Viral Hepat. 2022; 29(7): 536–42. https://doi.org/10.1111/jvh.13680.
46. World Health Organization (WHO). *Global hepatitis report, 2017* [online]. 2017 [Zugriff: 05.06.2026]. URL: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/c89b995d-7136-4c5c-a3a0-6b697eccab51/content.
47. World Health Organization (WHO). *Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries* [online]. 2024 [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672.
48. Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. *Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation.* Health Technol Assess. 2006; 10(21): 1-113, iii. https://doi.org/10.3310/hta10210.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.06.2026
Zeitsegment	1946 to June 22, 2026
Suchfilter	Lefebvre [24] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/	74.060
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV).mp.	114.886
3	1 or 2	114.886
4	(ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp.	650
5	(ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp.	630
6	4 and 5	602
7	3 and 6	585
8	exp randomized controlled trial/	666.821
9	controlled clinical trial.pt.	95.798
10	randomized.ab.	759.522
11	placebo.ab.	271.643
12	clinical trials as topic.sh.	207.935
13	randomly.ab.	492.252
14	trial.ti.	373.339
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	1.797.049
16	exp animals/ not humans.sh.	5.479.959
17	15 not 16	1.659.571
18	7 and 17	46
19	remove duplicates from 18	46

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.06.2026	
Zeitsegment	May 2026	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Hepatitis C/	4.045
2	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV).mp.	10.922
3	1 or 2	10.922
4	(ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp.	109
5	(ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp.	109
6	4 and 5	107
7	3 and 6	105
8	remove duplicates from 7	105

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(ABT493 OR ABT-493 OR "ABT 493" OR Glecaprevir) AND (ABT530 OR ABT-530 OR "ABT 530" OR Pibrentasvir) [Other terms]
Treffer	**77**

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(ABT493 OR ABT-493 OR "ABT 493" OR Glecaprevir*) AND (ABT530 OR ABT-530 OR "ABT 530" OR Pibrentasvir*)
Treffer	**25**

Studienregister	Clinical Trial Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	23.06.2026
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ABT493, ABT-493, "ABT 493", Glecaprevir, ABT530, ABT-530, "ABT 530", Pibrentasvir [Contain any of these terms:]
Treffer	**0**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-33 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT)

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
Clinical Trials			
1	NCT02446717 / M15-410 / 2015-002350-13	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 (or ABT-493/ABT-530) With and Without Ribavirin in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Who Failed a Prior Direct-Acting Antiviral Agent (DAA)-Containing Therapy. ClinicalTrialsGOV. 2017 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02446717	A1
2	NCT02243293 / M14-868 / 2014-002927-90	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without RBV in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection (SURVEYOR-II). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02243293	A1
3	NCT02243280 / M14-867 / 2014-002925-36	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection (SURVEYOR-I). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02243280	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
4	NCT02651194 / M15-462 / 2015-002353-35	A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection (EXPEDITION-4). ClinicalTrialsGOV. 2017 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02651194	A1
5	NCT02636595 / M13-583 / 2015-002349-80	A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02636595	A1
6	NCT02296905 / M13-604	Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. ClinicalTrialsGOV. 2015 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02296905	A1
7	NCT02642432 / M14-172 / 2015-003797-32	A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02642432	A1
8	NCT02442258 / M13-600	Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and ABT-530 in Subjects With Normal and Impaired Renal Function. ClinicalTrialsGOV. 2016 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02442258	A1
9	NCT02738138 / M14-730 / 2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - 6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-Infection (EXPEDITION-2). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02738138	A1
10	NCT02640482 / M15-464 / 2015-002348-14	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection (ENDURANCE-2). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02640482	A1
11	NCT01995071 / M13-595	A Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adult Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01995071	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
12	NCT02723084 / M15-828	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-2). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02723084	A1
13	NCT02604017 / M13-590 / 2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02604017	A1
14	NCT02707952 / M15-594	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-1). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02707952	A1
15	NCT02640157 / M13-594 / 2015-002272-24	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered With Daclatasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection (ENDURANCE-3). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02640157	A1
16	NCT02441283 / M13-576 / 2015-000452-24	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrialsGOV. 2020 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02441283	A1
17	NCT02692703 / M13-596 / 2015-005616-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection (MAGELLAN-2). ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02692703	A1
18	NCT03235349 / M15-593	An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With Compensated Cirrhosis and With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03235349	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
19	NCT03222583 / M15-592	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03222583	A1
20	NCT02939989 / M15-942 / 2016-002491-26	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in AbbVie HCV Clinical Studies (MAGELLAN-3). ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02939989	A1
21	NCT03123965 / C16-563	Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ClinicalTrialsGOV. 2020 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03123965	A5
22	NCT03067129 / M16-123 / 2016-004102-34	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. ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03067129	A1
23	NCT03219216 / M16-156	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naïve Adults in Brazil With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - 6 Infection. ClinicalTrialsGOV. 2020 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03219216	A1
24	NCT02966795 / M16-126 / 2016-003192-22	A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02966795	A1
25	NCT03069365 / M16-127 / 2016-004182-60	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection (EXPEDITION-5). ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03069365	A1
26	NCT03212521 / M16-133 / 2016-004876-23	A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 - 6 Infection and Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) ≤ 1. ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03212521	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
27	NCT03089944 / M16-135 / 2016-004967-38	A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrialsGOV. 2020 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03089944	A1
28	NCT04903626 / M20-350 / 2020-005777-27	A Multicenter, Single-Arm Prospective Study to Evaluate Safety and Efficacy of GLE/PIB 8-Week Treatment in Adults and Adolescents With Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrialsGOV. 2025 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04903626	A5
29	NCT05446857 / 1673711	Glecaprevir/Pibrentasvir for the Treatment of PTSD. ClinicalTrialsGOV. 2024 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05446857	A1
30	NCT03941821 / G/P RWS China	The Efficacy, Safety and Long-term Prognosis of Glecaprevir/Pibrentasvir in the Treatment of Chronic Hepatitis C Patients in China--A Real-world Study. ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941821	A1
31	NCT05637879 / 1698661 / W81XWH22C0147	Randomized Controlled Trial of Glecaprevir/Pibrentasvir for the Treatment of Post-traumatic Stress Disorder. ClinicalTrialsGOV. 2025 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05637879	A1
32	NCT07040319 / IMPAACT 2041	Phase I/II Study of the Pharmacokinetics and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir Initiated in Pregnancy in Women With Hepatitis C With and Without HIV. ClinicalTrialsGOV. 2026 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07040319	A1
33	NCT04682509 / 20-01386	A Single-center Pilot Study Evaluating a Preemptive Short Course of Glecaprevir/Pibrentasvir in Hepatitis C Positive to Negative Kidney Transplantation. ClinicalTrialsGOV. 2024 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04682509	A1
34	NCT06367465 / 202308056	Feasibility and Acceptability of Early Linkage to HCV Treatment in Pregnancy Feasibility and Acceptability of Early Linkage to HCV Treatment in Pregnancy. ClinicalTrialsGOV. 2026 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06367465	A1
35	NCT04575896 / IRB00237097	An Open-label, Non-randomized Pilot Study to Determine the Safety and Efficacy of Two Weeks of Fixed-dose Glecaprevir and Pibrentasvir as Pre- and Post-exposure Prophylactic Therapy. ClinicalTrialsGOV. 2024 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04575896	A1
36	NCT04042740 / ACTG A5380 / 38553 / UM1AI068636	Glecaprevir/Pibrentasvir Fixed-dose Combination Treatment for Acute Hepatitis C Virus Infection (PURGE-C). ClinicalTrialsGOV. 2024 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042740	A5

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
37	NCT07419347 / P25-554	Retrospective Analysis of Glecaprevir/Pibrentasvir Safety and Concomitant Medications Through Integrated Real-World Data. ClinicalTrialsGOV. 2026 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07419347	A1
38	NCT04515797 / 2020P002523	QUICKly Eradicate Hepatitis C in Patients Undergoing REnal Transplant With 4 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir. ClinicalTrialsGOV. 2024 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04515797	A1
39	NCT03341871 / P16-570	Glecaprevir/Pibrentasvir Drug Use Results Survey in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1-6. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03341871	A1
40	NCT03364725 / IIS # 11-507	Toward Elimination of Hepatitis C Virus (HCV): A Pilot Study Combining HCV and Addiction Treatment of Young Suburban Heroin Users (SHU) That Addresses Barriers to Care. ClinicalTrialsGOV. 2017 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03364725	A5
41	NCT03781726 / 2018P003140	A Multi-Center, Open-Label Study of Glecaprevir/Pibrentasvir to Treat Recipients of Transplanted Kidneys From Deceased Donors With Hepatitis C Virus. ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03781726	A1
42	NCT04235049 / HP-00088498	Elimination of HCV Through Linkage and In Prison Treatment of Incarcerated Populations. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04235049	A1
43	NCT03855917 / VHCRP1901	A Phase IV Open-label Multicentre International Pilot Study of 4-week Treatment With Sofosbuvir (400 mg) Plus Glecaprevir/Pibrentasvir (300mg/120mg) in Chronic HCV Treatment naïve Patients With Early Liver Disease. ClinicalTrialsGOV. 2024 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855917	A1
44	NCT03117569 / VHCRP1701	A Phase IIIb, Open-label, Multicentre, International Randomised Controlled Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir (300mg)/Pibrentasvir (120mg) in Chronic HCV Treatment naïve Patients Without Cirrhosis. ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117569	A1
45	NCT03623568 / 2018P001077	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant. ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623568	A1
46	NCT03868163 / P19-454	Real World Evidence of the Effectiveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir Plus Pibrentasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6 in Russian Federation. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03868163	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
47	NCT03092375 / B16-439 / OCR16260	A Phase 3b, Multi-Center, Randomized, Open-Label, Pragmatic Study of Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) +/- Ribavirin for GT1 Subjects With Chronic Hepatitis C Previously Treated With an NS5A Inhibitor + Sofosbuvir Therapy. ClinicalTrialsGOV. 2020 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03092375	A1
48	NCT03523871 / 18-00091	A Single-center Pilot Study of the Use of Hepatitis C Positive Donors for Hepatitis C Negative Lung Transplant Recipients With Post-transplant Treatment With Mavyret. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523871	A1
49	NCT04366973 / P20-127	New Care Pathways to Achieve HCV Elimination in the Community: Real-world Outcomes From HCV Infected Patients Treated in Addiction Centers in France. ClinicalTrialsGOV. 2024 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04366973	A5
50	NCT03303599 / P17-094	Real World Evidence of the Effectiveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir Plus Pibrentasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03303599	A1
51	NCT03740230 / P19-423	Post-marketing Surveillance to Assess the Safety and Effectiveness of Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir) for Korean Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6 Patients According to the "Standard for Re-examination of New Drugs". ClinicalTrialsGOV. 2024 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03740230	A1
52	NCT02634008 / VHCRP1502	An Open Label, Multicentre, International Pilot Study of Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir With or Without Ribavirin or Glecaprevir/Pibrentasvir for People With Recently Acquired Hepatitis C Virus Infection With or Without HIV Co-infection. ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02634008	A6
53	NCT04614142 / 2020P003265	Single Patient Protocol for Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant in a Patient at Risk for Loss of Dialysis Access. ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614142	A1
54	NCT04596475 / Project #200895	Prevention of Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) From HCV-Viremic Organ Donor to HCVNegative Organ Transplant Recipient - Pilot Trial. ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04596475	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
55	NCT04577482 / P20-397	Real World Evidence of the Effectiveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir/Pibrentasvir in DAA Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 in Russian Federation (CHOICE). ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577482	A1
56	NCT03627299 / IRB00174409	An Open-label Pilot Study to Determine the Safety and Efficacy of Fixed-dose Glecaprevir and Pibrentasvir Treatment in Hepatitis C Uninfected Recipients of Renal Transplants From Hepatitis C Infected Deceased Donors. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03627299	A1
57	NCT04214028 / P19-620	Real World Evidence of the Safety and Clinical Practice Use of Maviret in Adolescents Patients Infected With Chronic Hepatitis C Virus (All Case Survey). ClinicalTrialsGOV. 2025 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04214028	A1
58	NCT03981211 / VHCRP1902	Treatment of HOsPitalised Inpatients for Hepatitis C (TOPIC): Strategic Therapeutic Intervention to Enhance Linkage to Care in People Who Inject Drugs. ClinicalTrialsGOV. 2026 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981211	A5
59	NCT04189627 / P20-105	Real World EviDEnce of the EffecTIveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents 12 to <18 Years of Age With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6 in Russian Federation (DETI-2). ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04189627	A1
60	NCT04352309 / P20-276	REAl World Evidence Of The Effectiveness And Clinical Practice Use Of Glecaprevir/Pibrentasvir For 8 Weeks Treatment In Patients With Chronic HepatitiS C GenotYpes 1 to 6 And Liver Cirrhosis In Russian Federation (EASY). ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04352309	A1
61	NCT03492112 / VHCRP1705	A Non-randomized Trial to Evaluate a TEst and Treat Intervention Integrating Novel Point-of-care Hepatitis C RNA Testing, Linkage to Nursing Care, and Peer-supported Delivery of HCV Testing and Treatment aMong Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe PrOgrams. ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03492112	A5
62	NCT04677153 / IRB00265240	Rapid HCV Test and Treat to Increase HCV Treatment Uptake Among People Who Use Drugs. ClinicalTrialsGOV. 2026 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04677153	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
63	NCT04508907 / 20-001964	Pilot Study for the Use of Shortened Preemptive Therapy With Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) and Ezetimibe in Hepatitis C Seronegative Solid Organ Transplant Recipients (Kidney, Heart, Lung and/or Pancreas) of Hepatitis C Viremic Donors. ClinicalTrialsGOV. 2025 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04508907	A1
64	NCT03702218 / HP-00083009	An Open-label Pilot Study to Determine the Safety and Efficacy of Hepatitis C Uninfected Recipients of Renal and Liver Transplants From a Currently Infected or Previously Infected Hepatitis C Donor. ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03702218	A1
65	NCT03823911 / HP-00081300	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823911	A1
66	NCT03776760 / VHCRP1802	Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03776760	A5
67	NCT04047680 / 201509009RINB	Evolution of Estimated Glomerular Filtration Rate in Chronic Hepatitis C Patients Receiving Sofosbuvir-based or Sofosbuvir-free Direct Acting Antivirals. ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047680	A1
68	NCT03801707 / 2018H0499	An Open Label, Proof of Concept Study to Evaluate the Feasibility and Safety of Kidney Transplant From HCV Positive Donors Into HCV Negative Recipient. ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03801707	A1
69	NCT04017338 / JF-8-2018	Transplantation Using Hepatitis C Positive Donors to Hepatitis C Negative Recipients: A Safety Trial. ClinicalTrialsGOV. 2019 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04017338	A1
70	NCT04952207 / IN-CN-342-5424	Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C: Multi-center, Prospective, Observational Real-world Study in EASTERN China. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04952207	A1
71	NCT05582681 / 21-06023705	HCV Test and Treat Utilizing Simplified HCV Patient Education. ClinicalTrialsGOV. 2025 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582681	A5
72	NCT02743897 / 823833	Open-Labeled Trial Of Direct-Acting Antiviral Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Kidney Transplants From Hepatitis C-Positive Donors. ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02743897	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
73	NCT05467826 / PKU-HCV-3B	Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir Plus Ribavirin for 12 Weeks or Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir for 12 Weeks in DAA Treatment Naïve HCV Subjects With GT3b, Compensated Cirrhosis in China. ClinicalTrialsGOV. 2022 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05467826	A2
74	NCT03164902 / PB-WOTFORHEPC	Evaluation of Wirelessly Observed Therapy to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence to Treatment. ClinicalTrialsGOV. 2018 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03164902	A5
75	NCT02946034 / 2016P001822	Safety, Efficacy, and Changes in Traditional and Novel Biomarkers of Kidney Function in Patients With Hepatitis C and Advanced Chronic Kidney Disease Treated With Abbvie Viekira Pak or Mavyret Regimen. ClinicalTrialsGOV. 2021 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02946034	A1
76	NCT03625687 / 2018P001697	Pan-genotypic Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Lung Transplant. ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03625687	A1
77	NCT05108935 / Pro00104147_1 / 5P30AI064518-17	Providing A Resource: Telemedicine at Needle Exchanges to Reach Under-served Populations - Greensboro. ClinicalTrialsGOV. 2023 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108935	A5
EU-CTR			
78	2016-004102-34 / M16-123	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004102-34	A1
79	2019-003736-22 / M17-142	Bioavailability and Food Effect of Experimental Glecaprevir + Pibrentasvir Pediatric Formulation in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003736-22	A1
80	2016-003192-22 / M16-126	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003192-22	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
81	2015-002350-13 / M15-410	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 (or ABT-493/ABT-530) With and Without Ribavirin in Adu(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002350-13	A1
82	2016-004967-38 / M16-135	A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 In(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004967-38	A1
83	2016-004182-60 / M16-127	A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004182-60	A1
84	2016-004876-23 / M16-133	A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 – 6 (...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23	A1
85	2014-002927-90 / M14-868	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 with and without RBV in Subjects with Chronic Hepatiti(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90	A1
86	2015-000452-24 / M13-576	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinic(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000452-24	A1
87	2014-002925-36 / M14-867	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C V(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002925-36	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
88	2017-000694-37 / VHCRP1701	A phase IIIb, open-label, multicentre, international randomised controlled trial of simplified treatment monitoring for 8 weeks glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) in chronic HCV treatment naï(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000694-37	A1
89	2015-005577-20 / M14-730	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20	A1
90	2015-003797-32 / M14-172	A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITI(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003797-32	A1
91	2020-005777-27 / M20-350	A Multicenter, Single-Arm Prospective Study to Evaluate Safety and Efficacy of GLE/PIB 8-Week Treatment in Adults and Adolescents with Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005777-27	A5
92	2015-005616-14 / M13-596	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 (...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14	A1
93	2015-002348-14 / M15-464	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection (ENDURANCE-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002348-14	A1
94	2015-002272-24 / M13-594	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Vi(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24	A1

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
95	2015-002353-35 / M15-462	A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection (EXPEDITION-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002353-35	A1
96	2015-002349-80 / M13-583	A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002349-80	A1
97	2015-002087-17 / M13-590	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17	A1
98	2016-002491-26 / M15-942	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experien(...). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002491-26	A1
99	2017-002008-28 / 2017-002008-28	A prospective open label study to evaluate treatment of chronic HCV infection with glecaprevir/pibrentasvir in PWID attending a needle exchange program. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002008-28	A1
100	2015-005004-28 / 15SM3025	Stratified Treatment OPtimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	A1
101	2017-002221-37 / PA-IT72-2012	Glecaprevir/ pibrentasvir plus fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus: a pilot study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002221-37	A5
102	2017-005179-21 / 4RIBC-2018	Four weeks treatment for chronic hepatitis C in patients under 50 years of age with no significant liver fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 23.06.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005179-21	A1
A1: Falsche Population; A2: Falsche Intervention; A3: Flasche Vergleichstherapie; A4: Falsche Endpunkte; A5: Falscher Studientyp; A6: Falsche Studiendauer; A7: Falscher Publikationstyp			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Die Studie M20-350 ist eine einarmige, offene Phase-III-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [21]. Daher wird in diesem Fall auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in Anhang 4-F verzichtet.

Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: