

IQWiG-Berichte – Nr. 492

**Elbasvir/Grazoprevir
(chronische Hepatitis C) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-75
Version: 1.0
Stand: 10.03.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.12.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-75

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Jana Kalz
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Martina Markes
- Cornelia Rüdiger
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Elbasvir, Grazoprevir, Hepatitis C, Nutzenbewertung

Keywords: Elbasvir, Grazoprevir, Hepatitis C, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Fragestellung 1: Patienten mit CHC Genotyp 1	12
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	17
2.4 Fragestellung 2: Patienten mit CHC Genotyp 4	18
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	18
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	21
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Zusammenfassung	21
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	22
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	22
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	23
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	23
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	25
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	25
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	25
2.6.2.3.2 Studienpool	28
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30

2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	30
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	30
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	30
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	30
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	30
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	31
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	33
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	33
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	33
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	34
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	34
3	Kosten der Therapie	35
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	35
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	37
3.2.1	Behandlungsdauer	38
3.2.2	Verbrauch	38
3.2.3	Kosten.....	38
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	39
3.2.6	Versorgungsanteile	39
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	39
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	40
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	40

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	41
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
5	Literatur	44
Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien		52
A.1	– RCT, direkter Vergleich	52
A.2	– Weitere Untersuchungen	55
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir	3
Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	5
Tabelle 4: Elbasvir/Grazoprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir	9
Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen	11
Tabelle 7: Studienpool des pU – Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1).....	13
Tabelle 8: Studienpool des pU – Patienten mit CHC Genotyp 4 (Fragestellung 2).....	19
Tabelle 9: Elbasvir/Grazoprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 10: Elbasvir/Grazoprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	42
Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV bzw. Placebo.....	52
Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien und relevanter Arme für den Vergleich des pU – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV bzw. Placebo	54
Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R.....	55
Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien und relevanter Arme für den Vergleich des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R.....	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CHC	chronische Hepatitis C
CKD	Chronic Kidney Disease (chronische Nierenerkrankung)
DSV	Dasabuvir
EBR/GZR	Elbasvir/Grazoprevir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	Internationale Einheit
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDV	Ledipasvir
NS5A-RAV	nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante
OBV/PTV/R	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
Peg-IFN	pegyliertes Interferon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SVR	dauerhaftes virologisches Ansprechen

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2016 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss

des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patienten mit CHC Genotyp 1 und Genotyp 4 ergeben sich 2 Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) ^c
2	CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu Genotyp 3 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß Fachinformation jedoch nicht empfohlen.
b: Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose; gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.
c: Patienten ohne Zirrhose
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU leitet in seinem Dossier 6 Fragestellungen ab und begründet dies mit unterschiedlichen (Sub)-Genotypen der CHC und deren gemäß Fachinformation von EBR/GZR unterschiedlichen Behandlungsregimen:

- 3 Fragestellungen für CHC Genotyp 1:
 - CHC Genotyp 1a
 - CHC Genotyp 1a und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml (IE: Internationale Einheit) und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV (nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante), die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern
 - CHC Genotyp 1b
- 2 Fragestellungen für CHC Genotyp 4:
 - CHC Genotyp 4
 - CHC Genotyp 4 und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml
- 1 Fragestellung für CHC Genotyp 1 oder 4:
 - CHC Genotyp 1 oder 4 und chronische Nierenerkrankung (CKD) der Stadien 4 und 5

Die Aufteilung nach Subgenotypen und Ausgangsviruslast bzw. Vorliegen bestimmter NS5A-RAV ist grundsätzlich nachvollziehbar, für die Bewertung aber nicht relevant, da für keine der Teilpopulationen (inklusive Patienten mit CHC und CKD) geeignete Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Die Aufteilung in 2 Fragestellungen in der vorliegenden Nutzenbewertung orientiert sich an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Teil der von ihm definierten Fragestellungen und legt Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Darüber hinaus sucht der pU nach einer geeigneten Evidenz für den Vergleich mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) in den Fällen, in denen aus seiner Sicht keine geeignete Evidenz gegenüber LDV/SOF vorliegt.

Abweichend vom G-BA benennt der pU zusätzlich Sofosbuvir (SOF) + pegyliertes Interferon (Peg-IFN) + Ribavirin (RBV) für Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b sowie Best supportive Care (BSC) für Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Therapien entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation des pU	Intervention des pU	Vergleichstherapie des pU	Vorgelegte Daten des pU
1	CHC bei Erwachsenen – Genotyp 1			
	CHC Genotyp 1a	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV	RCT
			LDV/SOF (+ RBV)	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 1a und Ausgangsviruslast ^a > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV ^b	EBR/GZR + RBV	OBV/PTV/R + DSV + RBV	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 1b	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV	RCT
			LDV/SOF (+ RBV)	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
CHC Genotyp 1 (oder 4) und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5	EBR/GZR	BSC	RCT	
2	CHC bei Erwachsenen – Genotyp 4			
	CHC Genotyp 4	EBR/GZR	OBV/PTV/R + RBV	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 4 und Ausgangsviruslast ^a > 800 000 IE/ml	EBR/GZR + RBV	LDV/SOF (+ RBV) oder OBV/PTV/R + RBV	keine Studien mit Vergleichstherapie LDV/SOF (+ RBV) oder OBV/PTV/R + RBV identifiziert
	CHC Genotyp (1 oder 4) und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5	EBR/GZR	BSC	RCT
<p>a: bestimmt über die Messung der HCV-RNA im Plasma</p> <p>b: NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern</p> <p>BSC: Best supportive Care; CHC chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; NS5A-RAV: nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir</p>				

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patienten mit CHC Genotyp 1

Direkter Vergleich

Der pU legt für Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1) 2 RCT vor, die Studien C-EDGE H2H und C-SURFER. Beide Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Gründe dafür sind im Folgenden beschrieben.

Studie C-EDGE H2H

Der pU zieht die Studie C-EDGE H2H jeweils für die Teilpopulationen der Patienten mit CHC Genotyp 1a und der Patienten mit CHC Genotyp 1b heran. Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von EBR/GZR mit SOF + Peg-IFN + RBV.

Die Studie C-EDGE H2H ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Die Kombinationstherapie SOF + Peg-IFN + RBV entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU legt keine Evidenz vor, die die Verwendung von SOF + Peg-IFN + RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie begründet. SOF + Peg-IFN + RBV wird auch gemäß Leitlinien aufgrund mindestens äquivalenter Raten beim SVR (dauerhaftes virologisches Ansprechen) bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und teilweise kürzerer Therapiedauer der interferonfreien Therapien nicht als Behandlungsoption empfohlen.

Studie C-SURFER

Der pU zieht die Studie C-SURFER für Patienten mit CHC Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 heran. Die Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II/III-Studie. Im Interventionsarm („immediate“-Arm) erhielten die Patienten 12 Wochen EBR/GZR. Im Kontrollarm erhielten die Patienten 12 Wochen Placebo gefolgt von einer 4-wöchigen Entblindungsphase und im Anschluss daran (ab Woche 16) im offenen Design 12 Wochen EBR/GZR („deferred“-Arm).

Die Studie C-SURFER ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pU benennt für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und argumentiert, dass die 12-wöchige Placebo-Phase im „deferred“-Arm der Studie C-SURFER BSC entspräche. Er legt jedoch keine Evidenz vor, die die Verwendung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie begründet.

Der G-BA legt für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Eine der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patienten mit Genotyp 1 ist die Kombinationstherapie OBV/PTV/R (+ DSV) (+ RBV). Den Fachinformationen nach ist weder Ribavirin noch OBV/PTV/R bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert. Bei Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und schwerer Niereninsuffizienz wird darüber hinaus der Einsatz von OBV/PTV/R mit / ohne Dasabuvir sowie mit / ohne Ribavirin auch in Leitlinien empfohlen.

Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt neben den beiden direkt vergleichenden Studien weitere Vergleiche vor. In diesen Vergleichen stellt er unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien EBR/GZR der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gegenüber. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich jedoch kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind allenfalls möglich, wenn der beobachtete Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht (sogenannter dramatischer Effekt). Im vorliegenden Fall zeigt der Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine als dramatisch einzustufenden Effekte, ein Zusatznutzen kann deshalb nicht abgeleitet werden.

Fragestellung 2: Patienten mit CHC Genotyp 4

Direkter Vergleich

Für die Teilpopulation der Patienten mit CHC Genotyp 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) legt der pU – wie für die Teilpopulation der Patienten mit CHC Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung – die Studie C-SURFER vor. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da der Komparator der Studie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (siehe Fragestellung 1). Darüber hinaus wurden in die Studie nur Patienten mit CHC vom Genotyp 1, nicht aber vom Genotyp 4, eingeschlossen. Der pU geht dabei von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit CHC Genotyp 4 aus, legt dafür jedoch keine adäquate Begründung vor.

Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt für Patienten mit CHC Genotyp 4 neben der direkt vergleichenden Studie C-SURFER weitere Vergleiche durch die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Als dramatisch einzustufende Effekte liegen in den vom pU präsentierten Vergleichen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht vor, daher lässt sich aus den Daten kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von EBR/GZR.

Tabelle 4: Elbasvir/Grazoprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu Genotyp 3 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß Fachinformation jedoch nicht empfohlen.
b: Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose; gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.
c: Patienten ohne Zirrhose
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patienten mit CHC Genotyp 1 und Genotyp 4 ergeben sich 2 Fragestellungen.

Tabelle 5: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin) ^c
2	CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ^c

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu Genotyp 3 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß Fachinformation jedoch nicht empfohlen.
b: Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose; gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.
c: Patienten ohne Zirrhose
CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU leitet in seinem Dossier 6 Fragestellungen ab und begründet dies mit unterschiedlichen (Sub)-Genotypen der CHC und deren gemäß Fachinformation von EBR/GZR unterschiedlichen Behandlungsregimen [3]:

- 3 Fragestellungen für CHC Genotyp 1:
 - CHC Genotyp 1a
 - CHC Genotyp 1a und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml (IE: Internationale Einheit) und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV (nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante), die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern
 - CHC Genotyp 1b
- 2 Fragestellungen für CHC Genotyp 4:
 - CHC Genotyp 4
 - CHC Genotyp 4 und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml

- 1 Fragestellung für CHC Genotyp 1 oder 4:
 - CHC Genotyp 1 oder 4 und chronische Nierenerkrankung (CKD) der Stadien 4 und 5

Die Aufteilung in 2 Fragestellungen in der vorliegenden Nutzenbewertung orientiert sich an der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Innerhalb der Abschnitte zu den Genotypen 1 und 4 werden die verschiedenen Fragestellungen des pU behandelt.

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen Teil der von ihm definierten Fragestellungen und legt Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Darüber hinaus sucht der pU nach einer geeigneten Evidenz für den Vergleich mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) in den Fällen, in denen aus seiner Sicht keine geeignete Evidenz gegenüber LDV/SOF vorliegt.

Abweichend vom G-BA benennt der pU zusätzlich Sofosbuvir (SOF) + pegyliertes Interferon (Peg-IFN) + Ribavirin (RBV) für Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b sowie Best supportive Care (BSC) für Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Therapien entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

Eine Übersicht über die vom pU vorgelegten Daten zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Daten zu den Fragestellungen

Fragestellung	Indikation des pU	Intervention des pU	Vergleichstherapie des pU	Vorgelegte Daten des pU
1	CHC bei Erwachsenen – Genotyp 1			
	CHC Genotyp 1a	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV	RCT
			LDV/SOF (+ RBV)	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 1a und Ausgangsviruslast ^a > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV ^b	EBR/GZR + RBV	OBV/PTV/R + DSV + RBV	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 1b	EBR/GZR	SOF + Peg-IFN + RBV	RCT
			LDV/SOF (+ RBV)	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
CHC Genotyp 1 (oder 4) und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5	EBR/GZR	BSC	RCT	
2	CHC bei Erwachsenen – Genotyp 4			
	CHC Genotyp 4	EBR/GZR	OBV/PTV/R + RBV	Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien
	CHC Genotyp 4 und Ausgangsviruslast ^a > 800 000 IE/ml	EBR/GZR + RBV	LDV/SOF (+ RBV) oder OBV/PTV/R + RBV	keine Studien mit Vergleichstherapie LDV/SOF (+ RBV) oder OBV/PTV/R + RBV identifiziert
	CHC Genotyp (1 oder 4) und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5	EBR/GZR	BSC	RCT
<p>a: bestimmt über die Messung der HCV-RNA im Plasma</p> <p>b: NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern</p> <p>BSC: Best supportive Care; CHC chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; NS5A-RAV: nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir</p>				

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

2.3 Fragestellung 1: Patienten mit CHC Genotyp 1

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu EBR/GZR (Stand zum 21.11.2016)
- bibliografische Recherche zu EBR/GZR (letzte Suche am 02.10.2016)
- Suche in Studienregistern zu EBR/GZR (letzte Suche am 29.09.2016)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 02.11.2016)
- Suchen in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 03.11.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu EBR/GZR (letzte Suche am 22.12.2016)

Durch die Überprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT für Patienten mit CHC Genotyp 1 mit EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Tabelle 7 zeigt die vom pU eingeschlossenen Studien für die Fragestellung 1 (Patienten mit CHC Genotyp 1) getrennt nach Studien für den direkten Vergleich und für den vom pU vorgelegten Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Darüber hinaus werden in der Tabelle die vom pU im Dossier betrachteten Teilpopulationen für Patienten mit CHC Genotyp 1 dargestellt: Genotyp 1a, Genotyp 1b, Genotyp 1a mit hoher Ausgangsviruslast und / oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAV sowie Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

Tabelle 7: Studienpool des pU – Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)

Vergleich Genotyp Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Direkter Vergleich			
Genotyp 1a / 1b			
Studien mit EBR/GZR			
NCT02358044 (C-EDGE H2H ^b) [4-6]	nein	ja	nein
Genotyp 1 mit chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5)			
Studien mit EBR/GZR			
NCT02092350 (C-SURFER ^b) [7-10]	ja	ja	nein
Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien			
Genotyp 1a			
Studien mit EBR/GZR			
NCT02251990 (C-CORAL ^b) [11,12]	nein	ja	nein
NCT02358044 (C-EDGE H2H ^b)	nein	ja	nein
NCT02105701 (C-EDGE TE ^b) [13-16]	ja	ja	nein
NCT02105467 (C-EDGE TN ^b) [17-20]	ja	ja	nein
NCT01717326 (C-WORTHY ^b) [21-25]	ja	ja	nein
Studien mit LDV/SOF			
NCT01260350 (ELECTRON [Part 6] ^b) [26,27]	nein	nein	ja
NCT01826981 (ELECTRON-2 ^b) [28,29]	nein	nein	ja
NCT01701401 (ION-1 ^b) [30,31]	nein	nein	ja
NCT01768286 (ION-2 ^b) [32,33]	nein	nein	ja
NCT01851330 (ION-3 ^b) [34,35]	nein	nein	ja
NCT01726517 (LONESTAR ^b) [36,37]	nein	nein	ja
NCT01965535 (SIRIUS ^b) [38-40]	nein	nein	ja
Genotyp 1b			
Studien mit EBR/GZR			
NCT02251990 (C-CORAL ^b)	nein	ja	nein
NCT02358044 (C-EDGE H2H ^b)	nein	ja	nein
NCT02105701 (C-EDGE TE ^b)	ja	ja	nein
NCT02105467 (C-EDGE TN ^b)	ja	ja	nein
NCT01717326 (C-WORTHY ^b)	ja	ja	nein
Studien mit LDV/SOF			
NCT01260350 (ELECTRON [Part 6] ^b)	nein	nein	ja
NCT01826981 (ELECTRON-2 ^b)	nein	nein	ja
NCT01975675 (GS-US-337-0113 ^b) [41,42]	nein	nein	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Studienpool des pU – Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1)
 (Fortsetzung)

Vergleich Genotyp Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien			
Genotyp 1b			
Studien mit LDV/SOF			
NCT01701401 (ION-1 ^b)	nein	nein	ja
NCT01768286 (ION-2 ^b)	nein	nein	ja
NCT01851330 (ION-3 ^b)	nein	nein	ja
NCT01726517 (LONESTAR ^b)	nein	nein	ja
NCT01965535 (SIRIUS ^b)	nein	nein	ja
Genotyp 1a (mit Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV^c)			
Studien mit EBR/GZR			
NCT02105701 (C-EDGE TE ^b)	ja	ja	nein
Studien mit LDV/SOF			
keine Studien identifiziert			
Studien mit OBV/PTV/R			
NCT01833533 (PEARL-IV ^b) [43,44]	nein	nein	ja
NCT01715415 (SAPPHIRE-II ^b) [45,46]	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.			
b: Die Studie wird im Folgenden mit dieser Kurzbezeichnung genannt.			
c: NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern			
CHC: chronische Hepatitis C; CKD: chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; NS5A-RAV: nicht strukturelles Protein 5A- resistenzassoziierte Variante; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Direkter Vergleich

Der pU legt für Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1) 2 RCT vor, die Studien C-EDGE H2H und C-SURFER. Tabelle 13 und Tabelle 14 (Anhang A.1) beschreiben die Studiencharakteristika und Interventionen. Beide Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Gründe dafür sind im Folgenden beschrieben.

Studie C-EDGE H2H

Der pU zieht die Studie C-EDGE H2H jeweils für die Teilpopulationen der Patienten mit CHC Genotyp 1a und der Patienten mit CHC Genotyp 1b heran. Die Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 1, 4 oder 6. Im Interventionsarm erhielten die Patienten über 12 Wochen EBR/GZR (N = 129). Das Dosierungsschema entspricht den Vorgaben der

Fachinformationen [3]. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten über 12 Wochen SOF + Peg-IFN + RBV (N = 128).

Die Studie C-EDGE H2H ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Kombinationstherapie SOF + Peg-IFN + RBV entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU legt keine Evidenz vor, die die Verwendung von SOF + Peg-IFN + RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie begründet. SOF + Peg-IFN + RBV wird auch gemäß Leitlinien aufgrund mindestens äquivalenter Raten beim SVR (dauerhaftes virologisches Ansprechen) bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und teilweise kürzerer Therapiedauer der interferonfreien Therapien nicht als Behandlungsoption empfohlen [47-50].

Studie C-SURFER

Der pU zieht die Studie C-SURFER für Patienten mit CHC Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 heran. Die Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo kontrollierte Phase-II/III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung (definiert über eine glomeruläre Filtrationsrate ≤ 29 ml/min). Patienten wurden randomisiert 2 Behandlungsarmen zugeteilt. Zusätzlich wurden weitere Patienten offen in einem separaten Pharmakokinetik-Arm behandelt. Im Folgenden werden nur die 2 vom pU im Dossier betrachteten, randomisierten, doppelblinden Behandlungsarme beschrieben. Im Interventionsarm („immediate“-Arm) erhielten die Patienten 12 Wochen EBR/GZR (N = 112). Im Kontrollarm erhielten die Patienten 12 Wochen Placebo gefolgt von einer 4-wöchigen Entblindungsphase. Im Anschluss daran (ab Woche 16) erhielten die Patienten des Kontrollarms im offenen Design 12 Wochen EBR/GZR („deferred“-Arm) (N = 114).

Die Studie C-SURFER ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pU benennt für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und argumentiert, dass die 12-wöchige Placebo-Phase im „deferred“-Arm der Studie C-SURFER BSC entspräche (zur erlaubten Begleitbehandlung in der Studie C-SURFER siehe Tabelle 14, Anhang A.1). Er legt jedoch keine Evidenz vor, die die Verwendung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie begründet.

Der G-BA legt für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Eine der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patienten mit Genotyp 1 ist die Kombinationstherapie OBV/PTV/R (+ DSV) (+ RBV). Den Fachinformationen nach ist weder Ribavirin noch OBV/PTV/R bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert [51,52]. Bei Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4

und schwerer Niereninsuffizienz wird darüber hinaus der Einsatz von OBV/PTV/R mit / ohne Dasabuvir sowie mit / ohne Ribavirin auch in Leitlinien empfohlen [47,48].

Da die Behandlung im Vergleichsarm der Studie C-SURFER (Placebo in den ersten 12 Wochen) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, wird die Umsetzung von BSC im Placebo-Arm der Studie C-SURFER nicht weiter kommentiert.

Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt neben den beiden direkt vergleichenden Studien weitere Vergleiche vor. In diesen Vergleichen stellt er unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien EBR/GZR der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gegenüber. Tabelle 15 und Tabelle 16 (Anhang A.2) beschreiben die Studiencharakteristika und Interventionen dieser Studien. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich jedoch kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind allenfalls möglich, wenn der beobachtete Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht (sogenannter dramatischer Effekt). Als Orientierung zur Einordnung eines dramatischen Effekts dienen die im IQWiG-Methodenpapier angegebenen Simulationsergebnisse von Glasziou 2007 [53]. Näherungsweise wird ein Effekt dann als ausreichend groß angesehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant ist und, als geschätztes relatives Risiko (RR) ausgedrückt, der Wert im Bereich von 10 oder höher (beziehungsweise im Bereich von 1/10 oder niedriger) liegt [54]. Darüber hinaus soll das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein. Im vorliegenden Fall zeigt der Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine als dramatisch einzustufenden Effekte, ein Zusatznutzen kann deshalb nicht abgeleitet werden. Auch der pU beansprucht auf Basis dieses Vergleichs keinen Zusatznutzen.

Vom pU betrachtete Teilpopulationen

Der pU definiert für Patienten mit CHC Genotyp 1 folgende 4 Teilpopulationen, für die er getrennt den Zusatznutzen ableitet:

- CHC Genotyp 1a,
- CHC Genotyp 1a mit hoher Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern,
- CHC Genotyp 1b,
- CHC Genotyp 1 oder 4 und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5.

Der pU begründet die Aufteilung in Teilpopulationen mit unterschiedlichen (Sub)-Genotypen der CHC und deren gemäß Fachinformation von EBR/GZR unterschiedlichen

Behandlungsregimen. Für Patienten mit CHC vom Genotyp 1a und 1b ist die empfohlene Behandlung gemäß der Fachinformation EBR/GZR (ohne RBV) 12 Wochen [3]. Für CHC Genotyp 1a sollte darüber hinaus bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern, eine Therapie über 16 Wochen in Kombination mit RBV in Betracht gezogen werden. Die Aufteilung ist grundsätzlich nachvollziehbar, für die Bewertung aber nicht relevant, da für keine der Teilpopulationen geeignete Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Auf die vom pU betrachtete Teilpopulation der CHC mit chronischer Nierenerkrankung wurde in diesem Abschnitt bereits weiter oben eingegangen (siehe Abschnitt 2.3.1, Studie C-SURFER).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auf Basis der vom pU vorgelegten direkten Vergleiche und der Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien kann für die Fragestellung 1 (CHC Genotyp 1) kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Diese Einschätzung weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf der Studie C-EDGE H2H getrennt für Patienten mit CHC Genotyp 1a einen Hinweis auf einen beträchtlichen und für Patienten mit CHC Genotyp 1b einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu SOF + Peg-IFN + RBV ableitet. Für die vom pU betrachtete Teilpopulation CHC Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern, kann laut pU kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden. Darüber hinaus leitet der pU für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 basierend auf der Studie C-SURFER einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC ab.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.4 Fragestellung 2: Patienten mit CHC Genotyp 4

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu EBR/GZR (Stand zum 21.11.2016)
- bibliografische Recherche zu EBR/GZR (letzte Suche am 02.10.2016)
- Suche in Studienregistern zu EBR/GZR (letzte Suche am 29.09.2016)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 02.11.2016)
- Suchen in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 03.11.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu EBR/GZR (letzte Suche am 22.12.2016)

Durch die Überprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCT von EBR/GZR für Patienten mit CHC Genotyp 4 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Studienpool des pU

Tabelle 8 zeigt die vom pU eingeschlossenen Studien für die Fragestellung 2 (Patienten mit CHC Genotyp 4)

Tabelle 8: Studienpool des pU – Patienten mit CHC Genotyp 4 (Fragestellung 2)

Vergleich Genotyp Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Direkter Vergleich			
Genotyp 4 mit chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5)			
Studien mit EBR/GZR			
NCT02092350 (C-SURFER ^b)	ja	ja	nein
Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien			
Genotyp 4			
Studien mit EBR/GZR			
NCT02251990 (C-CORAL ^b)	nein	ja	nein
NCT02358044 (C-EDGE H2H ^b)	nein	ja	nein
NCT02105701 (C-EDGE TE ^b)	ja	ja	nein
NCT02105467 (C-EDGE TN ^b)	ja	ja	nein
NCT01932762 (C-SCAPE ^b) [55,56]	ja	ja	nein
Studien mit LDV/SOF			
keine Studien identifiziert			
Studie mit OBV/PTV/R			
NCT01685203 (PEARL-I ^b) [57-59]	nein	nein	ja
Genotyp 4 (mit Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml)			
Studien mit EBR/GZR			
NCT02105701 (C-EDGE TE ^b)	ja	ja	nein
Studien mit LDV/SOF oder OBV/PTV/R			
keine Studien identifiziert			
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.			
b: Die Studie wird im Folgenden mit dieser Kurzbezeichnung genannt.			
CHC: chronische Hepatitis C; CKD: chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir;			
IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir;			
pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Direkter Vergleich

Für die Teilpopulation der Patienten mit CHC Genotyp 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) legt der pU – wie für die Teilpopulation der Patienten mit CHC Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung – die Studie C-SURFER vor. Tabelle 13 und Tabelle 14 (Anhang A.1) beschreiben die Studiencharakteristika und Interventionen. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da der Komparator der Studie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (siehe Abschnitt 2.3.1). Darüber hinaus wurden in die Studie nur Patienten mit CHC vom Genotyp 1, nicht aber vom Genotyp 4, eingeschlossen. Der pU geht dabei von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit CHC Genotyp 4 aus, liefert jedoch keine adäquate Begründung.

Vergleich unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt für Patienten mit CHC Genotyp 4 neben der direkt vergleichenden Studie C-SURFER weitere Vergleiche durch die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Tabelle 15 und Tabelle 16 (Anhang A.2) beschreiben die Studiencharakteristika und Interventionen. Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind allenfalls möglich, wenn der beobachtete Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht (sogenannter dramatischer Effekt) (siehe Abschnitt 2.3.1). Solche als dramatisch einzustufenden Effekte liegen in den vom pU präsentierten Vergleichen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht vor, ein Zusatznutzen kann deshalb aus diesen Daten nicht abgeleitet werden. Auch der pU beansprucht auf Basis dieses Vergleichs keinen Zusatznutzen.

Vom pU betrachtete Teilpopulationen

Der pU definiert für Patienten mit CHC Genotyp 4 folgende 3 Teilpopulationen, für die er getrennt den Zusatznutzen ableitet:

- CHC Genotyp 4,
- CHC Genotyp 4 mit hoher Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml,
- CHC Genotyp 1 oder 4 und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5.

Der pU begründet die Aufteilung in Teilpopulationen mit unterschiedlichen (Sub)-Genotypen der CHC und deren gemäß Fachinformation von EBR/GZR unterschiedlichen Behandlungsregimen. Gemäß Fachinformation EBR/GZR werden Patienten mit CHC Genotyp 4 für 12 Wochen behandelt. Ein verlängertes Behandlungsregime (16 Wochen) mit RBV sollte für Patienten mit CHC Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml in Betracht gezogen werden [3]. Die Aufteilung ist grundsätzlich nachvollziehbar, für die Bewertung aber nicht relevant, da für keine der Teilpopulationen geeignete Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Zur Teilpopulation der CHC mit chronischer Nierenerkrankung siehe Abschnitt 2.3.1, Studie C-SURFER.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Auf Basis des vom pU vorgelegten direkten Vergleichs und des Vergleichs unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien kann für die Fragestellung 2 (CHC Genotyp 4) kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für Patienten mit CHC Genotyp 4 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Diese Einschätzung weicht teilweise vom Vorgehen des pU ab. Für Patienten mit CHC Genotyp 4 und CHC Genotyp 4 mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml leitet der pU ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab. Abweichend von der vorliegenden Nutzenbewertung leitet der pU jedoch für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 basierend auf der Studie C-SURFER einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC ab.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens - Zusammenfassung

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Elbasvir/Grazoprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu Genotyp 3 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß Fachinformation jedoch nicht empfohlen.
 b: Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose; gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.
 c: Patienten ohne Zirrhose
 CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt LDV/SOF für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusätzlich sucht der pU in den Fällen, in denen seiner Ansicht nach keine geeignete Evidenz gegenüber LDV/SOF vorliegt, nach einer geeigneten Evidenz für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie OBV/PTV/R und stellt diese Ergebnisse dar.

Diesem Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt.

Abweichend vom G-BA benennt der pU zusätzlich SOF + Peg-IFN + RBV für Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b sowie BSC für Patienten mit CHC der Genotypen 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) als zweckmäßige Vergleichstherapien.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da weder SOF + Peg-IFN + RBV noch BSC der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen (siehe auch Abschnitt 2.3.1).

Der pU begründet in Modul 3 A die Wahl von SOF + Peg-IFN + RBV als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b damit, dass SOF zum Zeitpunkt der Initiierung der Studie C-EDGE H2H als einzig möglicher Vertreter der DAA (direct-acting antiviral agents) zugelassen gewesen sei. Der pU gibt an, mit der Studie C-EDGE H2H die „best verfügbare direkt vergleichende Evidenz“ vorzulegen. Die nun vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien hätten aus Zeitgründen in direkten Vergleichsstudien nicht berücksichtigt werden können. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die zweckmäßige Vergleichstherapie zum Zeitpunkt der Bewertung. Der pU legt keine Evidenz vor, die die aktuell festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA infrage stellt bzw. die zeigt, dass SOF + Peg-IFN + RBV eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Die Kombination aus SOF + Peg-IFN + RBV wird auch gemäß Leitlinien aufgrund mindestens äquivalenter SVR-Raten bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und teilweise kürzerer Therapiedauer der interferonfreien Therapien nicht mehr als Behandlungsoption empfohlen [47-50].

Die Wahl von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit CHC und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) begründet der pU in Modul 3 A damit, dass Therapien, die SOF enthalten für die Behandlung der CHC bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der CKD-Stadien 4 und 5 nicht geeignet seien. Darüber hinaus bestand bis Oktober 2015 eine Kontraindikation für Ribavirin bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Somit sei nur OBV/PTV/R (ohne Ribavirin) die einzige Therapieoption für Patienten mit CHC und chronischer Nierenerkrankung, gemäß Fachinformation jedoch eingeschränkt auf Patienten mit CHC Genotyp 1b.

Dieser Argumentation wird nur teilweise gefolgt. Richtig ist, dass für SOF und die Kombination aus LVD/SOF die Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde [60,61]. Jedoch besteht für Ribavirin seit 2015 keine Kontraindikation mehr bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung [51], wie der pU selbst anmerkt. Darüber hinaus ist auch die Kombination OBV/PTV/R bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht kontraindiziert [52]. Somit stellt für Patienten mit CHC Genotyp 1 (1a und 1b) oder 4 und schwerer Niereninsuffizienz die Therapie OBV/PTV/R (+ DSV) sowohl mit als auch ohne RBV eine Therapieoption dar [47,48], die zudem der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 entspricht. Für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) legt der G-BA keine gesonderte zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

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

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit CHC zu bestimmen. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCT erfolgen.

Der pU formuliert in seinem Dossier 6 Fragestellungen und begründet diese mit den unterschiedlichen (Sub-)Genotypen der CHC und deren unterschiedlichen Behandlungsregimen gemäß Fachinformation von EBR/GZR [3]:

- 3 Fragestellungen für CHC Genotyp 1:
 - CHC Genotyp 1a
 - CHC Genotyp 1a und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern
 - CHC Genotyp 1b
- 2 Fragestellungen für CHC Genotyp 4:
 - CHC Genotyp 4
 - CHC Genotyp 4 und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml
- 1 Fragestellung für CHC Genotyp 1 oder 4:
 - CHC Genotyp 1 oder 4 und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5

Die Einteilung der Fragestellungen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vorgenommen. Die Aufteilung ist grundsätzlich nachvollziehbar, für die Bewertung aber nicht relevant, da für keine der Teilpopulationen geeignete Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Die vorliegende Nutzenbewertung wird in die 2 Fragestellungen CHC Genotyp 1 und Genotyp 4 aufgeteilt.

Population

Für die Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien schließt der pU nur Studien ein, wenn Ergebnisse für die von ihm betrachteten Teilpopulationen vorliegen oder wenn der Anteil der von ihm betrachteten Teilpopulation $\geq 80\%$ der Gesamtpopulation beträgt. Da der pU die Patienten mit CHC Genotyp 1 nur getrennt nach Subgenotyp 1a oder 1b betrachtet, kann ein Ausschluss von Studien mit CHC Genotyp 1 ohne Auftrennung in die Subgenotypen nicht ausgeschlossen werden.

Für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, nicht jedoch für die direkt vergleichenden Studien, schließt der pU Studien zu Patienten mit speziellen Komorbiditäten, wie z. B. eine Hepatitis-B-Koinfektion, eine Opiat-Ersatztherapie oder Organtransplantation aus. Die Ausschlussgründe bleiben unklar. Für diese Populationen kann somit aus den Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden.

Vergleichstherapie

Der pU definiert in seinen Einschlusskriterien für die Vergleichstherapie die Kombination aus LDV/SOF mit und ohne RBV. Liegen für diese Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor, soll geprüft werden, ob für die Kombination OBV/PTV/R (+ DSV) ein Vergleich möglich ist. Zusätzlich definiert der pU die Kombination aus SOF + Peg-IFN + RBV für Patienten mit CHC Genotyp 1 und BSC für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird nur teilweise gefolgt. Die Kombination LDV/SOF mit Ribavirin, die interferonhaltige Kombination SOF + Peg-IFN + RBV und BSC entsprechen nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

Intervention

Für die betrachtete Teilpopulation mit einer hohen Ausgangsviruslast und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV wird vom pU eine Behandlung mit EBR/GZR + RBV für 16 Wochen gewählt. Dieses Behandlungsregime sollte gemäß Fachinformation neben der 12-wöchigen Behandlung ohne RBV für diese Patientenpopulation in Betracht gezogen werden [3]. Die Fragestellung des pU deckt damit ausschließlich die längere, 16-wöchige Behandlung ab. Eine Aussage über eine 12-wöchige Behandlung strebt der pU nicht an.

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

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten aus direkten Vergleichen auf Basis von RCT vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

Weitere Untersuchungen

Der pU legt Ergebnisse aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien des zu bewertenden Arzneimittels und den zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und OBV/PTV/R vor. Seine Angaben zur diesbezüglich angewandten Methodik befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.6). Auf eine Kommentierung der Angaben des pU wird verzichtet, da auf Basis dieser Vergleiche kein Zusatznutzen für EBR/GZR abgeleitet werden kann (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1) und auch der pU selbst keinen Zusatznutzen aus den weiteren Untersuchungen ableitet.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante RCT für Patienten mit CHC Genotyp 1 (Fragestellung 1) oder 4 (Fragestellung 2) von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Adjustierter indirekter Vergleich

Eine Informationsbeschaffung für adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren legt der pU nicht vor.

Weitere Untersuchungen

Der pU führt zusätzliche Suchen für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien zum zu bewertenden Arzneimittel und zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und OBV/PTV/R durch. Dabei sucht der pU ausschließlich nach RCT. Nicht randomisierte vergleichende Studien oder einarmige Studien werden somit nicht berücksichtigt.

Für das zu bewertende Arzneimittel hat der pU gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und OBV/PTV/R.

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für weitere Untersuchungen hat der pU separate bibliografische Recherchen durchgeführt:

Für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie LDV/SOF führt der pU eine Recherche nach Sofosbuvir durch. Für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie OBV/PTV/R führt der pU eine Recherche mit einer „OR“-Kombination von Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir durch.

LDV/SOF

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

OBV/PTV/R

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

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat den Studienfilter für Embase von Wong 2006 [62] in MEDLINE verwendet und nicht den für die Datenbank spezifisch entwickelten und validierten Studienfilter (Modul 4 A, Anhang 4-A1, S. 981, Suchzeilen 10-13). Dadurch konnte z. B. die eingeschlossene Studie Schnell 2015 [59] für Fragestellung 2 nicht über die MEDLINE-Suchstrategie gefunden werden.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für weitere Untersuchungen hat der pU separate Suchen in Studienregistern durchgeführt:

Für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie LDV/SOF führt der pU eine Suche nach Sofosbuvir durch. Für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie OBV/PTV/R führt der pU eine Suche mit einer „OR“-Kombination von Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir durch.

LDV/SOF

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

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention [63]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für Nutzenbewertungen sind. Es werden einige Registereinträge für die Fragestellung 1 (NCT01768286, NCT01851330, NCT01726517, NCT01965535, NCT01260350, NCT01826981, NCT01975675) zwar über die Suche in ClinicalTrials.gov, aber aufgrund fehlender Synonyme nicht über die Suche im ICTRP Search Portal gefunden.

OBV/PTV/R

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Sucherergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu EBR/GZR findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich.

Die Informationsbeschaffung des pU zu LDV/SOF ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei den Studienregistersuchen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Die Informationsbeschaffung des pU zu OBV/PTV/R ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei den bibliografischen Recherchen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien wurde aus folgenden Gründen verzichtet:

- Auf Basis der vom pU durchgeführten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien lässt sich kein Zusatznutzen für EBR/GZR im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF bzw. OBV/PTV/R ableiten.
- Auch der pU leitet auf Basis der Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien keinen Zusatznutzen für EBR/GZR im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF bzw. OBV/PTV/R ab.

2.6.2.3.2 Studienpool

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

Fragestellung 1: Patienten mit CHC Genotyp 1

Direkter Vergleich

Der pU legt für Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b die RCT C-EDGE H2H vor. Darüber hinaus legt er für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 die RCT C-SURFER vor. Beide Studien sind auf Grund der inadäquaten Therapie im Vergleichsarm nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt für Patienten mit CHC Genotyp 1 Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dabei betrachtet er 3 Teilpopulationen: CHC Genotyp 1a,

CHC Genotyp 1b sowie CHC Genotyp 1a und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern. Für die beiden Teilpopulationen CHC Genotyp 1a und 1b stellt der pU die Ergebnisse zusätzlich separat nach Vorbehandlung dar (therapienaive und therapieerfahrene Patienten). Für die Intervention EBR/GZR zieht der pU die Studien C-CORAL, C-EDGE H2H, C-EDGE TE, C-EDGE TN und C-WORTHY heran. In allen vom pU eingeschlossenen Behandlungsarmen (außer Studie C-EDGE TE, Arm 4) wurden die Patienten mit EBR/GZR für 12 Wochen ohne RBV behandelt (siehe Anhang A.2, Tabelle 16). Der Großteil der Studienpopulation in den vom pU eingeschlossenen Interventionsarmen hat dabei eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml. Jedoch sollte gemäß Fachinformation für Patienten mit CHC Genotyp 1a und einer hohen Ausgangsviruslast eine 16-wöchige Behandlung mit EBR/GZR + RBV in Betracht gezogen werden. Ob in den Studien eine 16-wöchige Behandlung mit EBR/GZR + RBV bei diesen Patienten in Betracht gezogen wurde oder aus welchem Grund diese Patienten nicht in Kombination mit RBV für 16 Wochen behandelt wurden, beschreibt der pU nicht. Es bleibt damit unklar, ob die Patienten gemäß Fachinformation behandelt wurden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie zieht der pU die Studien ELECTRON (Part 6), ELECTRON-2, GS-US-337-0113, ION-1, ION-2, ION-3, LONESTAR, SIRIUS, PEARL-IV und SAPHIRE-II heran. Auf Basis der vom pU vorgelegten Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien lässt sich für Patienten mit CHC Genotyp 1 kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten, da keine als dramatisch einzustufenden Effekte vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1).

Für die vom pU vorgelegten Arme aus verschiedenen Studien wurde nicht im Detail geprüft, ob die eingeschlossenen Arme das zugelassene Anwendungsgebiet widerspiegeln.

Fragestellung 2: Patienten mit CHC Genotyp 4

Direkter Vergleich

Der pU legt für Patienten mit Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 die Studie C-SURFER vor. In die Studie wurden jedoch nur Patienten mit CHC vom Genotyp 1, nicht aber vom Genotyp 4, eingeschlossen. Der pU geht dabei von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit CHC Genotyp 4 aus. Die Übertragbarkeit wird nicht weiter kommentiert, da auf Grund der inadäquaten Therapie im Vergleichsarm die Studie nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Der pU legt für Patienten mit CHC Genotyp 4 auch Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Für EBR/GZR zieht der pU die Studien C-CORAL, C-EDGE H2H, C-EDGE TE, C-EDGE TN und C-SCAPE heran. Für die zweckmäßige

Vergleichstherapie LDV/SOF hat der pU keine Studien identifiziert, für die zweckmäßige Vergleichstherapie OBV/PTV/R zieht der pU die Studie PEARL-I heran. Für die Teilpopulation CHC Genotyp 4 und Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml identifiziert der pU keine Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF oder OBV/PTV/R. Auf Basis der vom pU vorgelegten Vergleiche unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien lässt sich für Patienten mit CHC Genotyp 4 kein Zusatznutzen von EBR/GZR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten, da keine als dramatisch einzustufenden Effekte vorliegen.

Für die vom pU vorgelegten Arme aus verschiedenen Studien wurde nicht im Detail geprüft, ob die eingeschlossenen Arme das zugelassene Anwendungsgebiet widerspiegeln.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine relevante RCT vor (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen RCT werden daher nicht kommentiert.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von EBR/GZR herangezogen.

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

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

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt im Dossier für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 weitere Untersuchungen unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Die Angaben des pU zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden nicht weiter kommentiert, da sich aus diesen Untersuchungen kein Zusatznutzen ableiten lässt (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.4.1).

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise zunächst auf die von ihm eingeschlossenen direkt vergleichenden Studien C-EDGE H2H und C-SURFER. Nach Ansicht des pU lassen sich auf Basis der beiden Studien Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die beiden vorgelegten direkt vergleichenden Studien sind auf Grund der inadäquaten Therapie im Vergleichsarm nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

Auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien können nach Ansicht des pU aufgrund eines erhöhten Verzerrungspotenzials lediglich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Dieser Einschätzung des pU wird zwar grundsätzlich gefolgt. Jedoch sind Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien allenfalls möglich, wenn der beobachtete Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht (sogenannter dramatischer Effekt) (siehe Abschnitt 2.3.1). Dies ist in den vom pU vorgelegten Analysen nicht der Fall.

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

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

Der pU leitet in seinem Dossier den Zusatznutzen von EBR/GZR getrennt für 6 Patientengruppen ab:

- CHC Genotyp 1a,
- CHC Genotyp 1a und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern,
- CHC Genotyp 1b,
- CHC Genotyp 4,
- CHC Genotyp 4 und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml,
- CHC Genotyp 1 oder 4 und chronische Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5.

Fragestellung 1: Patienten mit CHC Genotyp 1

Auf Basis der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie C-EDGE H2H (EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV) leitet der pU für Patienten mit CHC Genotyp 1a einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Patienten mit CHC Genotyp 1b einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab, jeweils im Vergleich zu SOF + Peg-IFN + RBV. Die für diese Populationen zusätzlich dargestellten weiteren Untersuchungen (Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien) zum Vergleich von EBR/GZR mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (LDV/SOF) zieht er aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für die Teilpopulation CHC Genotyp 1a und eine Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAV, die die antivirale Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringern, kann aus Sicht des pU auf Basis des vorgelegten Vergleichs unter Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien (EBR/GZR vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden.

Die vorliegende Nutzenbewertung weicht von der Bewertung des pU ab.

Die Studie C-EDGE H2H ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die Vergleichstherapie SOF + Peg-IFN + RBV nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht (siehe Abschnitt 2.3.1). Die darüber hinaus für Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b dargestellten weiteren Untersuchungen (Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien) zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzen heran. Aus diesen Vergleichen kann allerdings auch aus den in Abschnitt 2.3.1 genannten Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Teilpopulation der Patienten mit hoher Ausgangsviruslast wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht gesondert betrachtet. Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird jedoch geteilt.

Zusätzlich leitet der pU für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er zieht hierbei die Studie C-SURFER heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da die Studie nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

Fragestellung 2: Patienten mit CHC Genotyp 4

Für Patienten mit CHC Genotyp 4 sowie Patienten mit CHC Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml leitet der pU jeweils keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden ab. Die Aussagen für Patienten mit CHC Genotyp 4 leitet der pU auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien ab; für die Patientenpopulation mit hoher Ausgangsviruslast liegen dabei dem pU nach weder Daten aus direkten noch indirekten Vergleichen vor.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird geteilt, jedoch keine getrennte Aufteilung innerhalb der Teilpopulation mit CHC Genotyp 4 vorgenommen. Die Aufteilung ist grundsätzlich nachvollziehbar, für die Bewertung aber nicht relevant, da für keine der Teilpopulationen geeignete Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Darüber hinaus leitet der pU für Patienten mit CHC Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 auf Basis der Studie C-SURFER einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab (siehe Fragestellung 1). In diese Studie wurden aber nur Patienten mit Genotyp 1 eingeschlossen. Der pU geht dabei von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit CHC Genotyp 4 aus. Dem Vorgehen zur Ableitung des Zusatznutzens wird nicht gefolgt, da die Therapie im Vergleichsarm der Studie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht und die Studie somit nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von EBR/GZR eingesetzt.

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

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

Der pU begründet den Einschluss weiterer Untersuchungen damit, dass zum Zeitpunkt der jetzigen Nutzenbewertung keine direkt vergleichenden Studien von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegen. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass „adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator“ bedingt durch die Studienlage nicht durchgeführt werden können, da hauptsächlich einarmige Studien sowohl für das zu bewertende Arzneimittel EBR/GZR als auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien LDV/SOF und OBV/PTV/R (+DSV) vorlägen. Der pU präsentiert im Dossier daher „nicht adjustierte indirekte Vergleiche“ (d. h. die Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien), da es sich um die derzeit „best verfügbare Evidenz“ handle, die für eine Nutzenbewertung gegen die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verfügung stehe. Gleichwohl erkennt der pU an, dass diese Vergleiche üblicherweise keine validen Ergebnisse liefern.

Die Begründung des pU ist nachvollziehbar. Jedoch legt der pU keine Informationsbeschaffung für adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkompaktoren vor, sodass nicht abschließend bewertet werden kann, ob derartige Vergleiche möglich sind.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind allenfalls möglich, wenn der beobachtete Effekt so groß ist, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht (sogenannter dramatischer Effekt). Als Orientierung zur Einordnung eines dramatischen Effekts dienen die im IQWiG-Methodenpapier angegebenen Simulationsergebnisse von Glasziou 2007 [53]. Näherungsweise wird ein Effekt dann als ausreichend groß angesehen, wenn er auf dem Niveau von 1 % statistisch signifikant ist und, als geschätztes RR ausgedrückt, der Wert im Bereich von 10 oder höher (beziehungsweise im Bereich von 1/10 oder niedriger) liegt [54]. Darüber hinaus soll das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein. Dies ist in den vom pU vorgelegten Analysen nicht der Fall.

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

Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.3) an, dass ausreichend valide Daten gegen die vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien aktuell nicht vorliegen. Die Studie C-EDGE H2H sei die „best verfügbare Evidenz“ in Form einer direkt vergleichenden Studie mit EBR/GZR.

Die Studie C-EDGE H2H ist jedoch auf Grund der inadäquaten Therapie im Vergleichsarm nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von EBR/GZR gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.6.1).

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Endpunkt SVR. In Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) beschreibt er zum einen, dass er das SVR als Surrogatendpunkt für die durch die CHC bedingte Morbidität und Mortalität betrachtet. Zum anderen führt er aus, warum das SVR aus seiner Sicht als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist.

Auf eine Kommentierung der Verwendung von Surrogatendpunkten wird verzichtet, da die im Dossier vorliegenden RCT für die Nutzenbewertung nicht relevant sind und darüber hinaus aus der Verwendung einzelner Arme aus verschiedenen Studien kein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden kann.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die chronische Hepatitis C (CHC) nachvollziehbar und plausibel dar. Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) wird entsprechend der Fachinformation bei Erwachsenen zur Behandlung der CHC eingesetzt. Die Zielpopulation umfasst die Patienten mit den Genotypen 1 und 4, die entweder keine oder eine kompensierte Zirrhose (Child-Pugh A) haben [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht der therapeutische Bedarf für die interferonfreien Therapieoptionen der CHC insbesondere für folgende Patientengruppen:

- Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung
- Patienten unabhängig vom Behandlungsstatus (therapienaiv und therapieerfahren)
- Patienten mit Leberzirrhose (Child-Pugh A).

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die CHC ist eine Infektionskrankheit, die durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) verursacht wird. Das HCV ist ein weltweit verbreitetes, einsträngiges RNA-Virus, das sich durch eine hohe genetische Vielfalt auszeichnet. Laut pU stellt Deutschland in Bezug auf die HCV-Infektion ein Niedrigprävalenzland dar. Der pU geht – basierend auf den Angaben einer Übersichtsarbeit zur Epidemiologie der HCV in ausgewählten europäischen Ländern – von einer Prävalenz der HCV-Infektion (nachgewiesen über HCV-Antikörper) in der deutschen Bevölkerung von 0,5 % aus [64]. Zusätzlich berechnet der pU die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation basierend auf einer Spanne von 0,3 % bis 0,6 %. Die Prävalenzraten dieser Spanne stammen aus einer in den Jahren 1993 bis 1996 durchgeführten Studie [65] sowie aus dem Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 und einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland aus den Jahren 2008 bis 2011 [66,67].

Um die Anzahl der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Alter von ≥ 18 Jahren zu berechnen, zieht der pU die Altersgruppe der Versicherten unter 15 Jahren (8 901 313 Personen) sowie einen Anteil von 50 % (1 788 726 Personen) aus der Altersgruppe der 15- bis unter 20-Jährigen Versicherten von der Gesamtzahl der GKV-Versicherten (70 737 497 Personen in 2015) ab [68-70].

Die Anzahl der GKV-Versicherten ≥ 18 Jahren schätzt der pU somit auf 60 047 458. Unter Zugrundelegung der oben genannten Prävalenz ergibt sich laut pU eine Anzahl von 300 237 (180 142 bis 360 285) erwachsenen gesetzlich versicherten Patienten mit CHC (alle Genotypen) in Deutschland (einschließlich nicht diagnostizierter Patienten).

Die Zielpopulation, die sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten umfasst, ist nach Genotyp weiter zu unterteilen. Der pU wendet auf die oben genannte Anzahl der Patienten die Genotypenverteilung nach Hüppe et al. an [71] und kommt so auf eine GKV-Zielpopulation von 194 854 Patienten mit Genotyp 1 und 4 (Anteil an allen CHC Genotypen von 61,7 % bzw. 3,2 %). Wenn für die HCV-Prävalenz eine Spanne von 0,3 bis 0,6 % zugrunde gelegt wird, dann ergibt sich laut pU eine Zielpopulation zwischen 116 912 und 233 825 Patienten.

Eigene Berechnungen nach einer weiteren Aufteilung der Genotypen auf Basis der Angaben des pU ergeben bei einer Prävalenz von 0,3 bzw. 0,6 % 111 148 bis 222 296 Patienten mit CHC Genotyp 1 und 5765 bis 11 529 Patienten mit CHC Genotyp 4.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind weitestgehend nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit versehen.

Die der Prävalenzschätzung zugrunde liegenden Studien wurden in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt, was zur Folge hat, dass spezifische Patienten- und Risikogruppen (z. B. Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten oder Drogenkonsumenten) unterrepräsentiert sind und die Prävalenzschätzung somit eine Unterschätzung darstellt.

Auf der anderen Seite liegt die tatsächliche Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation möglicherweise etwas niedriger als vom pU auf Basis der verwendeten Prävalenzschätzungen berechnet: Um die Anzahl der Personen über 18 Jahren zu berechnen, zieht der pU die Anzahl der Versicherten unter 15 Jahren sowie 50 % der Versicherten im Alter von 15 bis 20 Jahren von der Gesamtversichertenanzahl ab; die 15- bis 18-Jährigen machen in der Gruppe der 15- bis 20-Jährigen jedoch wahrscheinlich einen größeren Anteil als 50 % aus.

Laut Fachinformation [3] ist EBR/GZR bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert. Der pU macht jedoch keine expliziten Angaben dazu, wie sich die Kontraindikation Child-Pugh B oder C auf die Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auswirkt: er beziffert zwar den Anteil der Patienten mit Zirrhose (über alle Stadien hinweg) – lässt diese Anteile jedoch nicht in die Berechnung der Zielpopulation einfließen, was zu einer Überschätzung führt. Darüber hinaus ist der von ihm genannte Anteil von 6,6 % – unabhängig vom CHC Genotyp nicht nachvollziehbar; der Anteil von 6,6 % lässt sich aus der zugrunde gelegten großen epidemiologischen Studie aus Deutschland [71] ausschließlich für den CHC Genotyp 1 ableiten – nicht jedoch für den CHC

Genotyp 4. Für den CHC Genotyp 4 kann bezogen auf die Patienten mit einer sonografischen Untersuchung der Leber ein Anteil von 5,3 % für Patienten mit Zirrhose ermittelt werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Laut pU könnte die Prävalenz in Folge der Migration von Menschen aus HCV-Hochprävalenzländern nach Deutschland zunehmen.

Allerdings schließt er auch eine Abnahme der Prävalenz nicht aus: zum einen seien HCV-Infektionen über Bluttransfusionen mittlerweile quasi ausgeschlossen und darüber hinaus führen die stark verbesserten Heilungsraten zu einer Abnahme der Prävalenz, wenn die Heilungsraten die Inzidenz dauerhaft übertreffen.

Aufgrund divergierender Entwicklungen der Inzidenz der letzten Jahre und den oben genannten Faktoren, die die Prävalenz in Deutschland beeinflussen können, beschreibt der pU verschiedene Szenarien zur zukünftigen Anzahl der GKV-Patienten, von denen er eine gleichbleibende Inzidenz für am wahrscheinlichsten hält.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien in Abhängigkeit vom Genotyp sind:

- Genotyp 1:
 - Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) für Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose oder
 - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/R) plus Dasabuvir (DSV) (ggf. plus Ribavirin (RBV)) für Patienten ohne Zirrhose
- Genotyp 4:
 - LDV/SOF für Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose oder
 - OBV/PTV/R plus RBV für Patienten ohne Zirrhose.

Der pU stellt Kosten für weitere Therapien dar, die nicht Bestandteil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Daher werden die diesbezüglichen Angaben des pU in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Für EBR/GZR berücksichtigt der pU sowohl die Kosten für eine Behandlungsdauer von 12 Wochen als auch die für eine Behandlung über 16 Wochen plus RBV. Letzteres Behandlungsschema kann laut Fachinformation in Betracht gezogen werden bei a) Patienten mit HCV-Genotyp 1a und mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante) die die Elbasvir-Aktivität um mindesten den Faktor 5 verringern und bei b) Patienten mit HCV-Genotyp 4 und mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml [3].

Die Kosten für RBV berechnet der pU auf Grundlage des Präparates Rebetol.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer von EBR/GZR gibt der pU entsprechend der Fachinformation an [3]. Sie beträgt 12 Wochen bzw. 16 Wochen bei einer Behandlung plus RBV.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [51,52,61,72].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von EBR/GZR und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,51,52,61,72].

EBR/GZR wird gemäß der Fachinformation 1-mal täglich mit einer Dosis von 50 mg / 100 mg verabreicht [3].

Der Verbrauch von RBV richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 76,3 kg gemäß der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [73]. Für die Dosierung von RBV in einer Kombination mit EBR/GZR zieht der pU die Fachinformation von EBR/GZR heran [3]. Diese verweist auf eine Dosierung von 1000 mg/Tag RBV bei einem Körpergewicht von 66 bis 80 kg in den klinischen Studien. Für die Dosierung von RBV in einer Kombination mit LDV/SOF bzw. OBV/PTV/R (+ DSV) legt der pU 1200 mg/Tag Ribavirin zugrunde und verweist auf die Fachinformationen [51,61].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von allen Arzneimitteln geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2016 bzw. vom 15.12.2016, der erstmaligen Leistung von EBR/GZR, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt Kosten für eine Laboruntersuchung zur Leberfunktion als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für EBR/GZR an. Laut pU sind alle anderen Laboruntersuchungen sowohl

für EBR/GZR als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Standardmaßnahmen, z. B. Bestimmung des Genotyps und der HCV-Ausgangsviruslast, deren Kosten er nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für EBR/GZR mit 33 373,66 € bzw. für EBR/GZR mit RBV mit 46 970,37 €. Die angegebenen Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 12.

3.2.6 Versorgungsanteile

Auf Basis von aktuellen Verordnungszahlen, geht der pU davon aus, dass jährlich ca. 21 000 Patienten mit chronischen Hepatitis C mit direkt antiviral wirkenden Substanzen behandelt werden. Aufgrund der Wettbewerbssituation erwartet er, dass davon ca. 3500 Patienten mit EBR/GZR therapiert werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Berechnung der Größe der Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar; die Angaben sind in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit versehen: diese Unsicherheit resultiert zum einen aus einer Prävalenzschätzung auf Basis von Studien, in denen spezifische Patienten- und Risikogruppen unterrepräsentiert sind. Zum anderen weist der pU die Patienten der Zielpopulation nicht getrennt nach ihrem Genotyp aus und zieht außerdem die Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh B und C nicht ab.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von EBR/GZR und den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

EBR/GZR wird zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: Elbasvir/Grazoprevir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
CHC Genotyp 1	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggfs. plus Ribavirin) ^c	Zusatznutzen nicht belegt
CHC Genotyp 4	Ledipasvir/Sofosbuvir ^b oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA enthält auch Angaben zu Genotyp 3 und 6 – für diese Genotypen wird die Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir gemäß Fachinformation jedoch nicht empfohlen.</p> <p>b: Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose; gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>c: Patienten ohne Zirrhose</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Elbasvir/Grazoprevir	Erwachsene Patienten mit CHC (CHC Genotyp 1 und 4)	116 912 bis 233 825	Nach Aufteilung der Genotypen auf Basis der vom pU berechneten Anzahl ergeben sich 111 148 bis 222 296 Patienten mit Genotyp 1 und 5765 bis 11 529 Patienten mit Genotyp 4. Von diesen sind noch die Patienten mit Leberzirrhose in den Stadien Child-Pugh B und C abzuziehen, da eine Behandlung dieser Patienten gemäß der Fachinformation kontraindiziert ist.
a: Angaben des pU CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Fragestellung	Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie), Behandlungsdauer	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
1	Patienten mit CHC Genotyp 1	Elbasvir/Grazoprevir, 12 Wochen (Elbasvir/Grazoprevir plus Ribavirin ^b 16 Wochen) ^c	33 373,66 ^d (46 970,37) ^d	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Elbasvir/Grazoprevir und den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel.
	Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir ^e , 8 bis 24 Wochen	37 767,66 bis 113 302,98 ^f	
	Patienten ohne Zirrhose	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (plus Ribavirin ^b), 12 Wochen	50 143,05 ^f (ggf. 52 372,32) ^f	
2	Patienten mit CHC Genotyp 4	Elbasvir/Grazoprevir, 12 Wochen (Elbasvir/Grazoprevir plus Ribavirin ^b , 16 Wochen) ^g	33 373,66 ^d (46 970,37) ^d	
	Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose	Ledipasvir/Sofosbuvir ^e , 12 bzw. 24 Wochen	56 651,49 bzw. 113 302,98 ^f	
	Patienten ohne Zirrhose	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin ^b , 12 Wochen	47 912,28 ^f	

a: Angaben des pU

b: Die Kosten für Ribavirin berechnet der pU auf Grundlage des Präparates Rebetol.

c: Das Therapieschema sollte laut Fachinformation bei Patienten mit HCV Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und / oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (nicht strukturelles Protein 5A-resistenzassoziierte Variante), die die Elbasvir-Aktivität um mindesten den Faktor 5 verringern, in Betracht gezogen werden [3].

d: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

e: Gemäß Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose alternativ die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin möglich. Diese Kombination wird vom G-BA derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

f: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.

g: Das Therapieschema sollte laut Fachinformation bei Patienten mit HCV-Genotyp 4 mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml in Betracht gezogen werden [3].

CHC: chronische Hepatitis C; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Die Behandlung mit Zepatier sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit CHC haben.

Die empfohlene Dosis von Zepatier beträgt 1 Tablette einmal täglich. Die Filmtabletten sind unzerkaut zu schlucken und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Für folgende Patienten sollte eine Behandlung über 16 Wochen mit zusätzlicher Gabe von Ribavirin in Betracht gezogen werden um das Risiko eines Therapieversagens zu senken:

- Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern

- Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml

Konkrete Dosierungsanweisungen zu Ribavirin, u. a. zu Dosisanpassungen, finden sich in der Fachinformation zu Ribavirin. Wird Zepatier in Kombination mit Ribavirin angewendet, so gelten auch für die Kombinationstherapie die Informationen zu Ribavirin bezüglich Empfängnisverhütung, Schwangerschaftstests, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von Zepatier erforderlich. Zepatier ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zepatier bei Lebertransplantatempfängern ist bisher noch nicht erwiesen.

Die gleichzeitige Anwendung von Zepatier und OATP1B-Inhibitoren ist kontraindiziert, da sie zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Grazoprevir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Zepatier und Induktoren von CYP3A oder P-gp ist kontraindiziert, da sie zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Zepatier führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Zepatier und starken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Konzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und wird nicht empfohlen.

Eine detaillierte Auflistung der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von Zepatier mit anderen Medikamenten sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. MSD. Zepatier 50 mg/100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 15.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-EDGE H2H: A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naive and PR Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection. 2016.
5. *ClinicalTrials.gov. NCT02358044 - A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naive and PR Prior Treatment Failure Subjects with Chronic HCV GT1, 4 or 6 Infection (C-EDGE H2H). 2016. Zugriff am: 13.10.2016.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358044?term=NCT02358044&rank=1>.
[online].
6. *Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: a phase III randomized controlled trial. J Hepatol 2016.
7. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-SURFER: A Phase II/III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Chronic Kidney Disease (v01). 2015.
8. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-SURFER: A Phase II/III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Chronic Kidney Disease (v02). 2016.
9. *ClinicalTrials.gov. NCT02092350 - A Phase II/III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection and Chronic Kidney Disease. MK-5172-052 (C-SURFER). 2016. Zugriff am: 13.10.2016.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02092350?term=NCT02092350&rank=1>.
[online].

10. *Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr. et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386(10003): 1537-1545.
11. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-CORAL: Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (v01). 2016.
12. *ClinicalTrials.gov. NCT02251990 - A Phase III Randomized Multinational Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT 1, GT 4 and GT 6 Infection (C-CORAL). 2016. Zugriff am: 13.10.2016.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02251990?term=NCT02251990&rank=1>.
[online].
13. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-EDGE TE: A Phase III Randomized Clinical Trial To Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of GZR/EBR in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin (P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v01). 2015.
14. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-EDGE TE: A Phase III Randomized Clinical Trial To Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of GZR/EBR in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavirin (P/R) with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v02). 2015.
15. *ClinicalTrials.gov. NCT02105701 - A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects Who Have Failed Prior Treatment With Pegylated Interferon and Ribavirin (P/R) With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (C-EDGE TE). 2016. Zugriff am: 13.10.2016.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105701?term=MK-5172-068&rank=1>.
[online].
16. *Kwo P, Gane E, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2016.
17. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-EDGE TN: A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Grazoprevir (GZR) and Elbasvir (EBR) in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v01). 2015.
18. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-EDGE TN: A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Grazoprevir (GZR) and Elbasvir (EBR) in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (v02). 2016.

19. *ClinicalTrials.gov. NCT02105467 - A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects With Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection (C-EDGE TN). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105467?term=MK+5172-060&rank=1>. [online].
20. *Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015; 163(1): 1-13.
21. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-WORTHY: A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection (v01). 2015.
22. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-WORTHY: A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection (v02). 2015.
23. *ClinicalTrials.gov. NCT01717326 - A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen MK-5172 and MK-8742 ± Ribavirin (RBV) in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Infection (C-WORTHY). 2016. Zugriff am: 13.10.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01717326?term=NCT01717326&rank=1>. [online].
24. *Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015; 385(9973): 1075-1086.
25. *Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet* 2015; 385(9973): 1087-1097.

26. *ClinicalTrials.gov. NCT01260350 - A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients With Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3 (ELECTRON). 2014. Zugriff am: 02.11.2016.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260350?term=01260350&rank=1>. [online].
27. *Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Subramanian GM et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2013; 146(3): 736-743 e731.
28. *ClinicalTrials.gov. NCT01826981 - A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection (ELECTRON-2). 2016. Zugriff am: 02.11.2016.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01826981>. [online].
29. Gilead Sciences. Efficacy and safety of sofosbuvir containing regimens for the treatment of chronic HCV infection in participants with chronic genotype 1, 2, 3, or 6 HCV infection: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.09.2016 [Zugriff: 07.02.2017].
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01826981>.
30. *ClinicalTrials.gov. NCT01701401 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination (FDC) +/- Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. (ION-1). 2015. Zugriff am: 02.11.2016.
URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401>. [online].
31. *Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(20): 1889-1898.
32. *ClinicalTrials.gov. NCT01768286 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-2). 2014. Zugriff am: 02.11.2016.
URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286>. [online].
33. *Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(16): 1483-1493.
34. *ClinicalTrials.gov. NCT01851330 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 8 Weeks and Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Treatment-Naive Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (ION-3). 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330>. [online].

35. *Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(20): 1879-1888.
36. *ClinicalTrials.gov. NCT01726517 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination \pm Ribavirin in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (LONESTAR). 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517>. [online].
37. *Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2014; 383(9916): 515-523.
38. *ClinicalTrials.gov. NCT01965535 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks With Ribavirin or for 24 Weeks Without Ribavirin in Treatment-Experienced Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (SIRIUS). 2016. Zugriff am 02.11.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535>. [online].
39. *Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: A randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *The Lancet Infectious Diseases* 2015; 15(4): 397-404.
40. *Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourliere M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. *Liver Int* 2016; 36(1): 42-48.
41. *ClinicalTrials.gov. NCT01975675 - A Phase 3b, Randomized, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination \pm Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection (GS-US-337-0113). 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675>. [online].
42. *Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: An open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2015; 15(6): 645-653.
43. *ClinicalTrials.gov. NCT01833533 - A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833533>. [online].

44. *Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1983-1992.
45. *Clinical Tg. NCT01715415 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered With Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). 2015. Zugriff am: 03.11.2016. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01715415>. [online].
46. *Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370(17): 1604-1614.
47. Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: S3 guideline hepatitis C addendum. *Z Gastroenterol* 2015; 53(4): 320-334.
48. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Leberstiftung, Gesellschaft für Virologie, Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C [online]. 12.2016 [Zugriff: 15.02.2017]. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/2016-AG4-Therapie-Leitlinie-Hepatitis-C_23.11.2016_FINAL.pdf.
49. *European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016.
50. *American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: <http://hcvguidelines.org>.
51. MSD. Rebetol 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. AbbVie. Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformationen [online]. 11.2016 [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

55. *MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht C-SCAPE: A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5, and 6 Infection. 2015.
56. *ClinicalTrials.gov. NCT01932762 - A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 With/Without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naïve Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 2, 4, 5 and 6 Infection (C-SCAPE). 2016. Zugriff am: 13.10.2016.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01932762>.
57. *Clinical Tg. NCT01685203 - A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 With Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I). 2016. Zugriff am: 03.11.2016.
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01685203?term=NCT01685203&rank=1>.
[online].
58. *Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniowska K et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015; 385(9986): 2502-2509.
59. *Schnell G, Tripathi R, Beyer J, Reisch T, Krishnan P, Lu L et al. Hepatitis C virus genotype 4 resistance and subtype demographic characterization of patients treated with ombitasvir plus paritaprevir/ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(11): 6807-6815.
60. Gilead. Sovaldi 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. Gilead. Harvoni 90 mg/400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
62. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361).
URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
64. *Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014; 21 Suppl 1: 5-33.

65. *Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(11): 1215-1220.
66. *Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56: 707–715.
67. *Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen* 1999; 61: 110-114.
68. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). URL: <http://www.gbe-bund.de>. Zugriff am: 02.11.2016.
69. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) - Alter: Unter 15 Jahre. URL: <http://www.gbe-bund.de>. Zugriff am: 02.11.2016.
70. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) - Alter: 15 bis unter 20 Jahre. URL: <http://www.gbe-bund.de>. Zugriff am: 02.11.2016.
71. *Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10 326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 34-44.
72. AbbVie. Exviera 250 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 08.02.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
73. *Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am: 02.11.2016.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien**A.1 – RCT, direkter Vergleich**

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV bzw. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
C-EDGE H2H	RCT, offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6)	<u>Behandlung 12W:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm 2: EBR/GZR (N = 129) ▪ Arm 1: SOF + Peg-IFN + RBV (N = 128) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen:</u> <p>GT 1a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (n = 18) ▪ SOF + Peg-IFN + RBV (n = 17) <p>GT 1b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (n = 105) ▪ SOF + Peg-IFN + RBV (n = 104) <u>davon vom pU ausgewiesene Teilpopulation:</u> <p>GT 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (n = 6)^c ▪ SOF + Peg-IFN + RBV (n = 5)^c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen 	32 Zentren in Dänemark, Litauen, Norwegen, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn 02/2015–02/2016	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV bzw. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
C-SURFER	RCT, teilweise doppelblind, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, und einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-Stadien 4 und 5)	<u>Behandlung 12W:</u> Immediate-Arm: ■ EBR/GZR (N = 112) <u>Behandlung 24W:</u> Deferred-Arm: ■ Placebo + EBR/GZR (N = 114)	■ Behandlung: Immediate-Arm: □ 12 Wochen Deferred-Arm: □ 12 Wochen Placebo □ 4 Wochen Entblindung □ 12 Wochen EBR/GZR ■ Beobachtung: 24 Wochen	79 Zentren in Argentinien, Australien, Estland, Frankreich, Israel, Kanada, Korea, Litauen, Niederlande, Schweden, Spanien, USA 03/2014–09/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Es werden nur die vom pU ausgewerteten Arme dargestellt.</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>c: Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurden für die vom pU genannten Teilpopulationen im Dossier Modul 4 keine Daten dargestellt.</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; CKD: chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; n: vom pU ausgewertete / ausgewiesene Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen</p>						

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien und relevanter Arme für den Vergleich des pU – RCT, direkter Vergleich: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV bzw. Placebo

Studie	Intervention ^a	Kontrolle ^a
C-EDGE H2H	Arm 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen 	Arm 1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SOF 400 mg, 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + Peg-IFN 1,5 µg/kg^b, 1-mal pro Woche, subkutan für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen
C-SURFER	Immediate-Arm: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen <u>erlaubte Begleitbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ phosphatbindende Substanzen, Antihypertensiva, Diuretika, Antidiabetika, Arzneimittel zur Behandlung der Anämie sowie zur Behandlung des Hyperparathyreoidismus 	Deferred-Arm: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo für EBR/GZR, 1-mal täglich, oral für 12 Wochen ▪ anschließende Entblindungsphase (ohne Behandlung) für 4 Wochen ▪ danach EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen (offen)
a: Es werden nur die vom pU ausgewerteten Arme dargestellt. b: Körpergewicht < 65 kg: 80 µg, Körpergewicht ≥ 65 kg bis ≤ 85 kg: 120 µg, Körpergewicht > 85 kg: 150 µg c: Körpergewicht < 75 kg: 1000 mg, Körpergewicht ≥ 75 kg: 1200 mg CHC: chronische Hepatitis C; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; vs.: versus		

A.2 – Weitere Untersuchungen

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Patienten mit CHC Genotyp 1						
<i>Studien mit EBR/GZR</i>						
C-CORAL ^c	RCT, teilweise doppelblind, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Immediate-Arm: ■ EBR/GZR (N = 251) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen:</u> □ GT 1a (n = 26) □ GT 1b (n = 187)	■ Behandlung: Immediate-Arm: 12 Wochen ■ Beobachtung: 24 Wochen	36 Zentren in Australien, China, Russland, Südkorea, Taiwan, Thailand, Vietnam 01/2015–laufend	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
C-EDGE H2H	RCT, offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6)	<u>Behandlung 12W:</u> ■ Arm 2: EBR/GZR (N = 129) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen:</u> □ GT 1a (n = 18) □ GT 1b (n = 105)	■ Behandlung: 12 Wochen ■ Beobachtung: 24 Wochen	32 Zentren in Dänemark, Litauen, Norwegen, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn 02/2015–02/2016	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Patienten mit CHC Genotyp 1						
Studien mit EBR/GZR						
C-EDGE TE	RCT, offen, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm 1: EBR/GZR (N = 105) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GT 1a (n = 61) ▫ GT 1b (n = 34) <u>Behandlung 16W:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm 4: EBR/GZR + RBV (N = 106) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GT 1a (HCV-RNA > 800 000 IE/ml) (n = 49) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung: 12 oder 16 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen 	65 Zentren in Australien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Israel, Kanada, Korea, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Polen, Puerto Rico, Spanien, Taiwan, USA 06/2014–06/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
C-EDGE TN	RCT, teilweise doppelblind, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Immediate-Arm <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (N = 316) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GT 1a (n = 157) ▫ GT 1b (n = 131) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung: Immediate-Arm 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen 	60 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Puerto Rico, Schweden, Südkorea, Taiwan, Tschechen, USA 06/2014–08/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Patienten mit CHC Genotyp 1						
<i>Studien mit EBR/GZR</i>						
C-WORTHY	RCT, teilweise doppelblind, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1 und 3) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Part A: ▪ Arm A3 (GT 1b): EBR/GZR (N = 13) Part B: ▪ Arm B3 (GT 1a, TN ohne Zirrhose): EBR/GZR (N = 31) ▪ Arm B5 (GT 1, TN mit Zirrhose): EBR/GZR (N = 29) ▪ Arm B9 (GT 1, TE): EBR/GZR (N = 33)	▪ Behandlung: 8, 12 oder 24 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	76 Zentren in Australien, Dänemark, Frankreich, Israel, Kanada, Neuseeland, Puerto Rico, Schweden, Spanien, Türkei, Ungarn, USA 02/2013–05/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<i>Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF</i>						
ELECTRON (Part 6)	RCT, offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1, 2 und 3) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> ▪ Gr. 16 (GT 1, TE): LDV/SOF (N = 10) ▪ Gr. 17 (GT 1, TE): LDV/SOF + RBV (N = 9)	▪ Behandlung: 6 oder 12 Wochen ▪ Beobachtung: 12 Wochen	2 Zentren in Neuseeland 11/2010–12/2013	primär: SVR12 sekundär: UE

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Patienten mit CHC Genotyp 1						
<i>Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF</i>						
ELECTRON-2	RCT, offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1, 2, 3 und 6) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> <u>Kohorte 1</u> (Therapieversagen auf SOF) ▪ Gr. 1 (GT 1, TE): LDV/SOF + RBV (N = 19) <u>Kohorte 2</u> ▪ Gr. 1 (GT 1, TE): LDV/SOF + RBV (N = 25)	▪ Behandlung: 8, 12 oder 24 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	2 Zentren in Neuseeland 04/2013–05/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE
GS-US-337-0113 (Japan)	RCT, offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> ▪ Gr. 1 (TN): LDV/SOF (N = 83) ▪ Gr. 2 (TN): LDV/SOF + RBV (N = 83) ▪ Gr. 3 (TE): LDV/SOF (N = 88) ▪ Gr. 4 (TE): LDV/SOF + RBV (N = 87)	▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	19 Zentren in Japan 10/2013–08/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE
ION-1	RCT, offen, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC (GT 1) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 24W:</u> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (N = 217) <u>Behandlung 12W:</u> ▪ Gr. 3: LDV/SOF (N = 217) ▪ Gr. 4: LDV/SOF + RBV (N = 218)	▪ Behandlung: 12 oder 24 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	99 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 09/2012–04/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Patienten mit CHC Genotyp 1						
<i>Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF</i>						
ION-2	RCT, offen, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 24W:</u> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (N = 110) <u>Behandlung 12W:</u> ▪ Gr. 3: LDV/SOF (N = 109) ▪ Gr. 4: LDV/SOF + RBV (N = 111)	▪ Behandlung: 12 oder 24 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	64 Zentren in den USA 01/2013–02/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
ION-3	RCT, offen, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC (GT 1) ohne Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (N = 216) <u>Behandlung 8W:</u> ▪ Gr. 3: LDV/SOF (N = 215)	▪ Behandlung: 8 oder 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	58 Zentren in den USA 05/2013–03/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
LONESTAR	RCT, offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Kohorte 1 (TN ohne Zirrhose) <u>Behandlung 8W:</u> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (N = 20) <u>Behandlung 12W:</u> ▪ Gr. 3: LDV/SOF (N = 19) Kohorte 2 (TE) <u>Behandlung 12W:</u> ▪ Gr. 4: LDV/SOF (N = 19) ▪ Gr. 5: LDV/SOF + RBV (N = 21)	▪ Behandlung: 8 oder 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	1 Zentrum in den USA 10/2012–01/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Patienten mit CHC Genotyp 1						
<i>Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOF</i>						
SIRIUS	RCT, doppelblind, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1) mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 24W:</u> ▪ Gr. 1: LDV/SOF + Placebo (N = 77) ▪ Gr. 2: Placebo für 12W danach LDV/SOF + RBV für 12W (N = 78)	▪ Behandlung: 24 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	20 Zentren in Frankreich 10/2013–10/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<i>Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie OBV/PTV/R</i>						
PEARL-IV	RCT, doppelblind, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC (GT 1a) ohne Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> ▪ OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 100)	▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Beobachtung: 48 Wochen	53 Zentren in Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 03/2013–09/2014	primär: SVR12 sekundär: UE
SAPPHIRE-II	RCT, doppelblind, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1) ohne Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> ▪ OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 297)	▪ Behandlung: 12 oder 24 Wochen ▪ Beobachtung: 48 Wochen	76 Zentren in Australien, Europa, Nordamerika 11/2012–10/2014	primär: SVR12 sekundär: UE
Patienten mit CHC Genotyp 4						
<i>Studien mit EBR/GZR</i>						
C-CORAL ^c	RCT, teilweise doppelblind, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Immediate-Arm: ▪ EBR/GZR (N = 251) <u>davon vom pU ausgewiesene Teilpopulation:</u> ▫ GT 4 (n = 2) ^d	▪ Behandlung: Immediate-Arm 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	36 Zentren in Australien, China, Russland, Südkorea, Taiwan, Thailand, Vietnam 01/2015–laufend	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Patienten mit CHC Genotyp 4						
Studien mit EBR/GZR						
C-EDGE H2H	RCT, offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6)	<u>Behandlung 12W:</u> ▪ Arm 2: EBR/GZR (N = 129) <u>davon vom pU ausgewiesene Teilpopulation:</u> ▫ GT 4 (n = 6) ^d	▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	32 Zentren in Dänemark, Litauen, Norwegen, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn 02/2015–02/2016	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
C-EDGE TE	RCT, offen, parallel	therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> ▪ Arm 1: EBR/GZR (N = 105) <u>davon vom pU ausgewiesene Teilpopulation:</u> ▫ GT 4 (n = 9) ^d <u>Behandlung 16W:</u> ▪ Arm 4: EBR/GZR + RBV (N = 106) <u>davon vom pU ausgewiesene Teilpopulation:</u> ▫ GT 4 (HCV-RNA > 800 000 IE/ml (n = 0)) ^d	▪ Behandlung: 12 oder 16 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	65 Zentren in Australien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Israel, Kanada, Korea, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Polen, Puerto Rico, Spanien, Taiwan, USA 06/2014–06/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) ^a	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Patienten mit CHC Genotyp 4						
Studien mit EBR/GZR						
C-EDGE TN	RCT, teilweise doppelblind, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC (GT 1, 4 und 6) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Immediate-Arm: ▪ EBR/GZR (N = 316) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation:</u> ▫ GT 4 (n = 18)	▪ Behandlung: Immediate-Arm 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	60 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Puerto Rico, Schweden, Südkorea, Taiwan, Tschechien, USA 06/2014–08/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
C-SCAPE	RCT, offen, parallel	therapienaive Erwachsene mit CHC (GT 2, 4, 5 und 6) ohne Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> Part B (GT 4, 5 und 6): ▪ Arm B3: EBR/GZR (N = 19) <u>davon vom pU ausgewiesene Teilpopulation:</u> ▫ GT 4 (n = 10) ^d	▪ Behandlung: 12 Wochen ▪ Beobachtung: 24 Wochen	30 Zentren in Australien, Belgien, Frankreich, Israel, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich 10/2013–12/2014	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie OBV/PTV/R						
PEARL-I	RCT, offen, parallel	therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit CHC (GT 1b und 4) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	<u>Behandlung 12W:</u> ▪ Gr. 4 (GT 4, TN, ohne Zirrhose): OBV/PTV/R + RBV (N = 42) ▪ Gr. 6 (GT 4, TE, ohne Zirrhose): OBV/PTV/R + RBV (N = 49)	▪ Behandlung: 12 oder 24 Wochen ▪ Beobachtung: 48 Wochen	47 Zentren in Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Türkei, Ungarn, USA 08/2012–02/2015	primär: SVR12 sekundär: SVR24, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

a: Es werden nur die vom pU ausgewerteten Arme dargestellt. Es wurde nicht im Detail geprüft, ob die eingeschlossenen Arme das zugelassene Anwendungsgebiet widerspiegeln.

b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.

c: Die Angaben zur Studie beruhen auf den Angaben des Studienberichts zur Interimsanalyse, welche ausschließlich die „Ex-China Cohort“ umfasst.

d: Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurden für die vom pU genannten Teilpopulationen im Dossier Modul 4 keine Daten dargestellt.

CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; IE: Internationale Einheit; Gr.: Gruppe; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; n: vom pU ausgewertete / ausgewiesene Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOF: Sofosbuvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir; SVR12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; TE: Therapieerfahrene; TN: Therapienaive; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Wochen

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien und relevanter Arme für den Vergleich des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patienten mit CHC Genotyp 1	
Studien mit EBR/GZR	
C-CORAL	Immediate-Arm: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen
C-EDGE H2H	Arm 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen
C-EDGE TE	Arm 1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen Arm 4: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 16 Wochen + RBV 800 bis 1400 mg/Tag (gewichtsabhängig^b), verteilt auf 2 Dosen, oral für 16 Wochen
C-EDGE TN	Immediate-Arm: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen
C-WORTHY	Arme A3, B3, B5 und B9: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOV	
ELECTRON (Part 6)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gr. 16: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen ▪ Gr. 17: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen
ELECTRON-2	Kohorte 1 (Gr. 1) und Kohorte 2 (Gr. 1): <ul style="list-style-type: none"> ▪ LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen
GS-US-337-0113 (Japan)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gr. 1 und 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen ▪ Gr. 2 und 4: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 600 bis 1000 mg/Tag (gewichtsabhängig^d), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen
ION-1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 24 Wochen ▪ Gr. 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen ▪ Gr. 4: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien und relevanter Arme für den Vergleich des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patienten mit CHC Genotyp 1	
<i>Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie LDV/SOV</i>	
ION-2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 24 Wochen ▪ Gr. 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen ▪ Gr. 4: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen
ION-3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen ▪ Gr. 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 8 Wochen
LONESTAR	<p>Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 8 Wochen ▪ Gr. 3: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gr. 4: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen ▪ Gr. 5: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen
SIRIUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gr. 1: LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich + Placebo für RBV 2-mal täglich, oral für 24 Wochen ▪ Gr. 2: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Placebo für LDV/SOF 1-mal täglich, oral + Placebo für RBV 2-mal täglich, oral für 12 Wochen ▫ anschließend LDV/SOF (90 mg/400 mg) 1-mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c) verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen
<i>Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie OBV/PTV/R</i>	
PEARL-IV	<p>OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal täglich oral für 12 Wochen</p> <p>+</p> <p>DSV 250 mg, 2-mal täglich, oral für 12 Wochen</p> <p>+</p> <p>RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen</p>
SAPPHIRE-II	<p>OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal täglich oral für 12 Wochen</p> <p>+</p> <p>DSV 250 mg, 2-mal täglich, oral für 12 Wochen</p> <p>+</p> <p>RBV 1000 oder 1200 mg/Tag (gewichtsabhängig^c), verteilt auf 2 Dosen, oral für 12 Wochen</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen der vom pU eingeschlossenen Studien und relevanter Arme für den Vergleich des pU – weitere Untersuchungen: Patienten mit CHC Genotyp 1 und 4, EBR/GZR vs. LDV/SOV bzw. OBV/PTV/R (Fortsetzung)

Studie	Intervention / zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patienten mit CHC Genotyp 4	
Studien mit EBR/GZR	
C-CORAL	Immediate-Arm: ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen
C-EDGE H2H	Arm 2: ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen
C-EDGE TE	Arm 1: ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen Arm 4: ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 16 Wochen + RBV 800 bis 1400 mg/Tag (gewichtsabhängig ^b), verteilt auf 2 Dosen, oral für 16 Wochen
C-EDGE TN	Immediate-Arm: ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen
C-SCAPE	Arm B3: ▪ EBR/GZR (50 mg/100 mg), 1-mal täglich, oral für 12 Wochen
Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie OBV/PTV/R	
PEARL-I	Gr. 4 + Gr. 6: ▪ OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1 mal täglich, oral für 12 Wochen + RBV 1000 oder 1200 mg/Tag, verteilt auf 2 Dosen, oral, (gewichtsabhängig ^c) für 12 Wochen
<p>a: Es werden nur die vom pU ausgewerteten Arme dargestellt. b: Körpergewicht < 66 kg: 800 mg, Körpergewicht 66 kg bis 80 kg: 1000 mg, Körpergewicht 81 kg bis 105 kg: 1200 mg, Körpergewicht 105 kg: 1400 mg c: Körpergewicht < 75 kg: 1000 mg, ≥ 75 mg: 1200 mg d: RBV wurde in Übereinstimmung mit der japanischen Zulassung dosiert: Körpergewicht ≤ 60 kg: 600 mg, > 60 kg bis ≤ 80 kg: 800 mg, > 80 kg: 1000 mg CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; Gr.: Gruppe; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OBV/PTV/R: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RBV: Ribavirin; vs.: versus</p>	

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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