

IQWiG-Berichte – Nr. 311

**Dasabuvir
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
(Addendum zu den Aufträgen A15-03
und A15-04)**

Addendum

Auftrag: A15-21
Version: 1.0
Stand: 25.06.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dasabuvir
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
(Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.06.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-21

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Michael Köhler
- Wolfram Groß
- Corinna Kiefer
- Stefan Kobza
- Anke Schulz
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Hepatitis C - Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Hepatitis C - Chronic, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung 4 der Dossierbewertung: Therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose	2
2.1.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	2
2.1.1.1 Eingeschlossene Studien.....	3
2.1.1.2 Studiencharakteristika.....	3
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	11
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial	13
2.1.2.3 Ergebnisse.....	15
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	24
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	33
2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien	35
2.2 Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung: Bewertung der Überlebenszeitanalysen für UE.....	37
2.3 Änderungen gegenüber der Dossierbewertung und Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.....	41
3 Literatur	44
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtrate an SUE im indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	3
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	5
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	9
Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	11
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	13
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	14
Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	16
Tabelle 9: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV	19
Tabelle 10: Subgruppen (stetige Endpunkte): METAVIR-Score – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV	25
Tabelle 11: Subgruppen (stetige Endpunkte): IL28B-Genotyp – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV	28
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV	32
Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose)	34
Tabelle 14: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose.....	35

Tabelle 15: Ergebnisse (SUE) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b sowie therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) vs. TVR + PEG + RBV	38
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Endpunkt SUE: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV	41
Tabelle 17: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	43

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm A: OBV/PTV/R + DSV + RBV, Arm B: TVR + PEG + RBV).....	39
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-I (Arm D: OBV/PTV/R + DSV, Arm E: TVR + PEG + RBV).....	39
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/R + DSV + RBV; Arm 2: OBV/PTV/R + DSV)	45
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A: OBV/PTV/R + DSV; Arm B: TVR + PEG + RBV).....	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DSV	Dasabuvir
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EQ-5D VAS	Visual Analogue Scale des European Quality of Life-5 Dimensions
HCVPRO	Hepatitis-C-Virus Patient Reported Outcomes
HCVTSat	Hepatitis-C-Virus Treatment Satisfaction
HR	Hazard Ratio
IE	internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MID	Minimum Important Difference
MWD	Mittelwertdifferenz
OBV	Ombitasvir
PEG	pegyliertes Interferon
PTV	Paritaprevir
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R	Ritonavir
RBV	Ribavirin
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	sustained virological response (anhaltendes virologisches Ansprechen)
SVR 12	anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende
TVR	Telaprevir
UE	unerwünschtes Ereignis
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.06.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen A15-03 (Dasabuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) und A15-04 (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [2]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Angaben zu Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Dasabuvir (OBV/PTV/R + DSV) versus einer Triple-Therapie aus Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin (TVR + PEG + RBV) bei therapieerfahrenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1b ohne Zirrhose vorgelegt (Fragestellung 4 der Dossierbewertung, [3,4]). Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Angaben zu diesem indirekten Vergleich (einschließlich der Angaben zu Überlebenszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse (UE)) beauftragt.

Darüber hinaus hat der pU weitere Angaben zu Überlebenszeitanalysen für UE für folgende Patientengruppen bzw. Vergleiche vorgelegt [3,4]:

- Fragestellung 1 der Dossierbewertung: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose (OBV/PTV/R + DSV + RBV versus TVR + PEG + RBV)
- Fragestellung 2 der Dossierbewertung: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose (OBV/PTV/R + DSV versus TVR + PEG + RBV)
- Fragestellung 3 der Dossierbewertung: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose (OBV/PTV/R + DSV + RBV versus TVR + PEG + RBV)

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Angaben zu diesen Überlebenszeitanalysen für UE beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir hat der pU einen adjustierten indirekten Vergleich für Fragestellung 4 der Dossierbewertung sowie Überlebenszeitanalysen für UE für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung vorgelegt [3,4].

Abschnitt 2.1 enthält die Bewertung des adjustierten indirekten Vergleichs von OBV/PTV/R + DSV versus TVR + PEG + RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose.

In Abschnitt 2.2 werden die Angaben zu den Überlebenszeitanalysen für UE für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung bewertet.

In Abschnitt 2.3 wird zusammenfassend beschrieben, ob und wenn ja welche Aussagen der ursprünglichen Dossierbewertungen A15-03 und A15-04 sich durch diese Bewertung ändern.

2.1 Fragestellung 4 der Dossierbewertung: Therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

2.1.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU in Anhang A der Stellungnahme:

- Studienliste zu OBV/PTV/R + DSV (bis zum 02.04.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu OBV/PTV/R + DSV (letzte Suche am 10.04.2015)
- Suche in Studienregistern zu OBV/PTV/R + DSV (letzte Suche am 25.03.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV (letzte Suche am 10.04.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV (letzte Suche am 25.03.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu OBV/PTV/R + DSV (letzte Suche am 29.05.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV über den Brückenkompator OBV/PTV/R + DSV + RBV (letzte Suche am 29.05.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche Studie identifiziert.

2.1.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Studien eingeschlossen.

Tabelle 1: Studienpool – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PEARL-II	ja	ja	nein
MALACHITE-II	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
CHC: chronische Hepatitis C; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs. versus

2.1.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
(Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04)

25.06.2015

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrenere Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
Studie mit OBV/PTV/R + DSV						
PEARL-II	RCT, offen, parallel	Therapieerfahrenere Erwachsene (≥ 18–70 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT 1b ohne Zirrhose Vorbehandlung mit peg-IFN in Kombination mit RBV	OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 92) OBV/PTV/R + DSV (N = 95)	Screening: maximal 35 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 48 Wochen Datenschnitt für primäre Analyse 01/2014	43 Zentren in Belgien, Italien, Niederlande, Österreich, Portugal, Puerto Rico, Schweden, Schweiz, Türkei, USA 08/2012 – laufend	primär: Anteil der Patienten mit SVR12 sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Studie mit TVR + PEG + RBV						
MALACHITE-II	RCT, offen, parallel	Therapieerfahrenere Erwachsene (≥ 18–65 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT 1a und 1b ohne Zirrhose ^a	Arm A: OBV/PTV/R + DSV + RBV (N = 103) Arm B: TVR + PEG + RBV (N = 51) Davon Patienten mit Genotyp 1b: Arm A (n = 84) Arm B (n = 42)	Screening: bis zu 5 Wochen Behandlungsphase: Arm A 12 Wochen Arm B 24 oder 48 Wochen (responsegesteuert) Nachbeobachtung: 48 Wochen Datenschnitt für primäre Analyse 11/2014	27 Zentren ^b in Argentinien, Australien, Chile, Finnland, Polen, Rumänien, Slowakische Republik, Ungarn 06/2013 – laufend	primär: Anteil der Patienten mit SVR12 sekundär: Anteil der Patienten mit SVR24 ^d , gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: stratifiziert nach Hepatitis C Subtyp 1a oder nicht 1a und Ansprechen auf Vorbehandlung mit PEG + RBV (Null-Responder, Teilresponder, Relapser). b: In der Stellungnahme sind 34 Untersuchungsstandorte angegeben c: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. d: Daten für SVR24 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht verfügbar</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RGT: responsegesteuerte Therapie; SVR 12 bzw. 24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; vs.: versus</p>						

Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
(Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04)

25.06.2015

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
Studie mit OBV/PTV/R + DSV			
PEARL-II	OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal/Tag, oral + DSV 250 mg 2-mal/Tag, oral + RBV 1000 oder 1200 mg 2-mal/Tag, oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)	OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal/Tag, oral + DSV 250 mg 2-mal/Tag, oral	<p>Zu Studienbeginn verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jede vorherige Einnahme von Anti-HCV Medikamenten einschließlich TVR, Boceprevir, DSV und PTV/R außer PEG und RBV <p>2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation oder 10 Halbwertszeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Starke oder moderate CYP3A Substrate, Inhibitoren und Induktoren: Alfuzosin, Amiodaron, Astemizol, Carbamazepin, Chinidin, Cisaprid, Clarithromycin, Conivaptan, Dronedaron, Efavirenz, Elepriptan, Eplerenon, Everolimus, Fusidinsäure, Itraconazol, Ketoconazol, Lovastatin, Midazolam (oral), Nefazodon, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Rifampin, Salmeterol, Simvastatin, Telithromycin, Triazolam, Voriconazol ▪ CYP2C8 Inhibitoren: Gemfibrozil, Thrimethoprim ▪ Weitere verbotene Medikamente: Bepridil, Bosentan, Buprenorphin, Johanniskraut, Methadon, Mifepriston, Modafinil, Montelukast, Mutterkornalkaloide, Pioglitazon, Propafenon, Quercetin, Quinidin, Rifabutin, Rosiglitazon, Terfenadin, Troglitazon, Troleandomycin ▪ Hormonale Kontrazeptiva^a ▪ Pflanzliche Wirkstoffe (einschließlich Mariendistel) ▪ Jedes Medikament, das kontraindiziert ist für RBV oder TVR

(Fortsetzung)

Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
(Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04)

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen – RCT indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
Studie mit TVR + PEG + RBV			
MALACHITE-II	Woche 1–12: OBV/PTV/R (25 mg/150 mg/100 mg) 1-mal/Tag, oral + DSV 250 mg 2-mal/Tag, oral + RBV 1000 oder 1200 mg 2-mal/Tag, oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg)	Woche 1–12: TVR 750 mg oral alle 8 Stunden + PEG 180 µg s.c. 1-mal/Woche + RBV 1000 oder 1200 mg 2-mal/Tag, oral (gewichtsabhängig: < 75 kg = 1000 mg; ≥ 75 kg = 1200 mg) Woche 13-24 oder 13-48 (responsegesteuert): PEG + RBV, gleiche Dosierung wie in Woche 1-12	Zu Studienbeginn verboten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jede vorherige Einnahme von Anti-HCV Medikamenten einschließlich TVR, Boceprevir, außer PEG und RBV 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation bis 2 Wochen nach Studienende waren verboten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Starke oder moderate CYP3A Substrate, Inhibitoren und Induktoren: Alfuzosin, Amiodaron, Astemizol, Atorvastatin, Carbamazepin, Chinidin, Cisaprid, Clarithromycin, Conivaptan, Dronedaron, Efavirenz, Eleptriptan, Eplerenon, Everolimus, Fusidinsäure, Itraconazol, Ketoconazol, Lovastatin, Midazolam (oral), Nefazodon, Phenobarbital, Phenytoin, Pimozid, Rifampin, Salmeterol, Sildenafil, Simvastatin, Telithromycin, Triamzolam, Voriconazol ▪ CYP2C8 Inhibitoren: Gemfibrozil, Thrimethoprim ▪ Weitere verbotene Medikamente: Bepidil, Bosentan, Buprenorphin, Domperidon, Johanniskraut, Methadone, Mifepriston, Modafinil, Montelukast, Mutterkornalkaloide, Pioglitazon, Propafenon, Quercetin, Quinidin, Rifabutin, Tadalafil, Troglitazon, Troleandomycin ▪ Hormonale Kontrazeptiva^a ▪ Antiarrhythmika (Klasse Ia und III) 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation waren verboten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pflanzliche Wirkstoffe (einschließlich Mariendistel) ▪ Jedes Medikament, das kontraindiziert ist für RBV, TVR oder PEG alfa 2a
a: außer, wenn sie vom Prüfarzt erlaubt wurden			
CHC: chronische Hepatitis C; CYP: Cytochrom P450; DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis C Virus; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs.: versus			

Studie mit OBV/PTV/R + DSV (PEARL-II)

Bei der Studie PEARL-II handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie wurden Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose eingeschlossen, die zuvor bereits mit Peginterferon und Ribavirin (PEG + RBV) behandelt worden waren. Insgesamt wurden 187 Patienten randomisiert.

Verglichen wurden 2 Wirkstoffkombinationen mit OBV/PTV/R + DSV, wobei in einem der beiden Studienarme zusätzlich zu dieser Kombination Ribavirin verabreicht wurde. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer CHC-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Sie dient im vorliegenden Vergleich als Brückenkompator in einem indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Die Behandlungsdauer im OBV/PTV/R + DSV-Arm betrug 12 Wochen. Das eingesetzte Therapieregime und die Dosierungen der Wirkstoffe in diesem Studienarm entsprachen jeweils für Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose der Zulassung.

Gemäß Zulassung kontraindizierte Begleitmedikationen waren in der Studie nicht erlaubt. Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. UE wurden in der Studie bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR 12).

Studie mit TVR + PEG + RBV (MALACHITE-II)

Bei der Studie MALACHITE-II handelte es sich um eine RCT mit 2 Behandlungsarmen. In die Studie eingeschlossen wurden CHC-Patienten mit CHC-Genotyp 1 ohne Zirrhose, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit PEG + RBV behandelt worden waren. Die Patienten wurden stratifiziert nach Genotyp 1a und 1b sowie nach Ansprechen auf ihre Vorbehandlung randomisiert. Insgesamt wurden auf diesen Vergleich 154 Patienten randomisiert (Interventionsarm A: N = 103, Vergleichsarm B: N = 51). In der hier betrachteten Fragestellung ist ausschließlich die Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1b relevant, die 126 Patienten umfasste (Arm A: 84 Patienten; Arm B: 42 Patienten). Die Patienten mit CHC-Genotyp 1a werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

In Arm A wurden die Patienten mit OBV/PTV/R in Kombination mit DSV und RBV behandelt. Die Kombination mit Ribavirin ist in dieser Wirkstoffkombination nicht für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zugelassen. Dieser Studienarm dient als Brückenkompator für den indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV.

In Arm B wurden Patienten mit der Triple-Therapie aus TVR + PEG + RBV behandelt. Die Behandlungsdauer mit TVR in Kombination mit PEG + RBV betrug 12 Wochen, je nach Ansprechen auf die Behandlung wurden die Patienten weitere 12 oder 36 Wochen mit PEG + RBV behandelt. Die maximale Behandlungsdauer konnte damit entweder 24 oder 48 Wochen dauern. Diese Behandlung entsprach der Zulassung.

Gemäß Zulassung kontraindizierte Begleitmedikationen waren in der Studie nicht erlaubt.

Die geplante Nachbeobachtungsdauer betrug für alle Patienten 48 Wochen nach Behandlungsende. UE wurden in der Studie bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende.

Prüfung der Annahmen für einen adjustierten indirekten Vergleich (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz)

Ähnlichkeit der Studien PEARL-II und MALACHITE-II

Studienpopulationen

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Dasabuvir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
(Addendum zu den Aufträgen A15-03 und A15-04)

25.06.2015

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Fibrosestatus [F0-F1 / F2 / ≥ F3] %	Viruslast [< 800 000 / ≥ 800 000 IE/ml] %	Ethnie [Weiß / Schwarz / Asiaten / Andere] %	Ansprechen auf Vorbehandlung [Null-Response / Partial-Response / Relapse] %	IL28B-Genotyp CC / CT / TT %	Studien- abbrecher n (%)
PEARL-II									
OBV/PTV/R + DSV	95	54 (11)	40 / 60	64,2 / 22,1 / 13,7	9,5 / 90,5	90,5 / 6,3 / 2,1 / 1,1	34,7 / 28,4 / 36,8	7,4 / 70,5 / 22,1	0 (0) ^b
OBV/PTV/R + DSV + RBV	91	54 (11)	51 / 49	70,3 / 14,3 / 15,4	14,3 / 85,7	92,3 / 3,3 / 1,1 / 3,3	35,2 / 28,6 / 36,3	11,0 / 64,8 / 24,2	2 (2,2) ^b
MALACHITE-II									
TVR + PEG + RBV	40	45 (10)	40 / 60	70,0 / 22,5 / 7,5	15,0 / 85,0	100 / 0 / 0 / 0	52,5 / 25,0 / 22,5	7,5 / 70,0 / 22,5	3 (7,1) – 6 (14,3) ^c
OBV/PTV/R + DSV + RBV	82	48 (12)	49 / 51	76,8 / 18,3 / 4,9	22,0 / 78,0	100 / 0 / 0 / 0	51,2 / 25,6 / 23,2	6,1 / 62,2 / 31,7	4 (4,8) ^c
<p>a: Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: bezogen auf 95 bzw. 92 randomisierte Patienten</p> <p>c: Bezogen auf 42 bzw. 84 randomisierte Patienten. Selbst berechnet aus der Differenz der Anzahl der Studienabbrecher für die gesamte Studie und der Anzahl der Studienabbrecher mit CHC Genotyp 1a [1,2], inklusive solcher Patienten, die randomisiert wurden, aber keine Studienmedikation erhielten. Für 3 Patienten mit CHC-Genotyp 1a bestand Unklarheit, ob sie tatsächlich Studienabbrecher waren</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; IE: internationale Einheiten; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Kategorie; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TVR: Telaprevir; w: weiblich; vs.: versus</p>									

Sowohl in der Studie PEARL-II als auch in der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II war das Geschlechterverhältnis im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm jeweils ausgeglichen, während sowohl im OBV/PTV/R + DSV-Arm der Studie PEARL-II als auch im TVR + PEG + RBV-Arm der Studie MALACHITE-II 60 % Männer eingeschlossen wurden. Bezüglich des Fibrosestatus hatten die Patienten in beiden Studien überwiegend einen METAVIR-Score von F0-F1 (64 % bis 77 %). Die Viruslast war in beiden Studien bei 78 % bis 91 % der Patienten hoch. In der Studie MALACHITE-II befanden sich ausschließlich Patienten weißer Hautfarbe, in der Studie PEARL-II über 90 %.

In beiden Studien wurden Patienten mit Nullresponse, partieller Response und Relapse nach einer vorangegangenen PEG + RBV-Therapie eingeschlossen. Dabei lag der Anteil von Patienten mit Nullresponse in der Studie PEARL-II bei etwa 35 %, in der Studie MALACHITE-II bei etwa 52 %. Der Anteil an Patienten mit teilweisem Ansprechen auf die Vortherapie lag in beiden Studien bei 25 % bis 29 %, entsprechend war der Anteil an Patienten mit Relapse in der Studie PEARL-II etwas höher als in MALACHITE-II (37 % vs. 23 %). Die Verteilung der IL28B-Genotypen war in beiden Studien ähnlich, wobei der Genotyp CT mit 62 % bis 71 % am häufigsten war, gefolgt von TT (22 % bis 32 %) und CC (6 % bis 11 %).

Die Rate der Studienabbrecher war in der Studie MALACHITE-II höher als in der Studie PEARL-II, wo insgesamt nur 2 Patienten in einem Behandlungsarm die Studie abbrachen. In der Studie MALACHITE-II ist unklar, wie hoch die Anzahl der Studienabbrecher im TVR + PEG + RBV-Arm tatsächlich war, da der pU in Anhang A der Stellungnahme nur die Raten der Therapieabbrecher darstellt (obwohl als Studienabbrecher bezeichnet) und aus dem Studienbericht die Abbrecherraten für die relevante Teilpopulation nicht eindeutig zu ersehen sind.

Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulationen zwischen den Studien PEARL-II und MALACHITE-II hervor, sodass die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich diesbezüglich als hinreichend ähnlich angesehen werden.

Brückenkomparator

Für einen adjustierten indirekten Vergleich ist auch die Vergleichbarkeit der Anwendung des Brückenkomparators (OBV/PTV/R + DSV + RBV) in den eingeschlossenen Studien relevant. Diese wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen. Die Dosierung und Dauer der Anwendung waren in beiden Studien identisch (OBV/PTV/R: 25 mg/150 mg/100 mg 1-mal/Tag, oral; DSV: 250 mg 2-mal/Tag, oral; RBV: gewichtsabhängig 1000 oder 1200 mg auf 2 Dosierungen pro Tag verteilt, oral; Anwendungsdauer: 12 Wochen).

Konsequenzen für den Studieneinschluss und die Bewertung

Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den betrachteten Studien hervor. Insgesamt werden die beiden Studien PEARL-II und

MALACHITE-II als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Überprüfung von Homogenität und Konsistenz

Bei dem betrachteten indirekten Vergleich handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie pro paarweisem Vergleich. Zudem liegt kein direkter Vergleich vor. Eine Überprüfung von Homogenität und Konsistenz ist deshalb nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Tabelle 5 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie mit OBV/PTV/R + DSV							
PEARL-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studie mit TVR + PEG + RBV							
MALACHITE-II	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TVR: Telaprevir; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind im Abschnitt 2.1.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität

- Morbidität
 - SVR 12 als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
 - Gesundheitszustand über EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - SF-36
 - HCVPRO
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate der SUE
 - Therapieabbruch aufgrund von UE

Die Auswahl der eingeschlossenen Endpunkte entspricht jener in den Dossierbewertungen zu Dasabuvir und OBV/PTV/R [1,2]. Sie weicht von der Auswahl des pU ab, der zusätzlich weitere Nutzen- und Schadenendpunkte einschließt. Im Unterschied zu den ursprünglichen Dossiers schließt der pU die Endpunkte WPAI und HCVTSat nicht in die in der Stellungnahme nachgereichten Analysen ein. Für eine Begründung der Auswahl der Endpunkte für die Bewertung siehe Abschnitt 2.8.2.4.3 der Dossierbewertungen.

Bei der Auswahl der Endpunkte zu Nebenwirkungen weicht der pU von seinem Vorgehen in den Dossiers zu Dasabuvir und OBV/PTV/R insofern ab, als er neben den Gesamtraten der UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE lediglich die MedDRA Preferred Terms (PT) Rash und Anämie einschließt. Diese werden nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, da sie keine umfassende Auswahl relevanter Nebenwirkungen in der betrachteten Therapiesituation darstellen. Daher werden an Schadenendpunkten ausschließlich SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE eingeschlossen.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR 12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE
Studie mit OBV/PTV/R + DSV							
PEARL-II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie mit TVR + PEG + RBV							
MALACHITE-II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCV: Hepatitis C Virus; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale							

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12)	Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über SF-36	Gesundheitsbezogene Lebensqualität über HCVPRO	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE
Studie mit OBV/PTV/R + DSV								
PEARL-II	N	N	N	H ^b	H ^b	H ^b	N	H ^b
Studie mit TVR + PEG + RBV								
MALACHITE-II	N	H ^a	N	H ^b	H ^b	H ^b	N	H ^b
a: Deutlicher Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen b: Offenes Studiendesign CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H: hoch; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; N: niedrig; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus								

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie MALACHITE-II als hoch angesehen, da sich die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden. Der pU nimmt hingegen für beide Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial bezüglich dieses Endpunkts an. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR 12 wurde wie das der gesamten Studien als niedrig angesehen. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurden alle patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, SF-36, HCVPRO) als potenziell hoch verzerrt angesehen, da subjektive Endpunkte in offenen Studien generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen sind. Die Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zu diesen Endpunkten entsprechen der Einschätzung des pU.

In der Studie MALACHITE-II unterschieden sich für alle Endpunkte zu UE die Beobachtungszeiträume in den einzelnen Behandlungsgruppen deutlich, so auch für SUE. Da der pU für diesen Endpunkt Überlebenszeitanalysen vorlegt, kann das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt dennoch als niedrig angesehen werden.

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann für diesen subjektiv berichteten Endpunkt, sofern die Ereignisse nicht als schwer oder schwerwiegend einzustufen sind, eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Der pU sieht für beide Endpunkte zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 und Tabelle 9 enthalten die Ergebnisse zum direkten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit OBV/PTV/R + DSV + RBV und zum direkten Vergleich von TVR + PEG + RBV mit OBV/PTV/R + DSV + RBV sowie die Ergebnisse zu den auf diesen Studien basierenden adjustierten indirekten Vergleichen von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV. Die Daten aus Anhang A der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Abbildung 3 und Abbildung 4 in Anhang A zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE in den Studien PEARL-II und MALACHITE-II.

Für die Studie MALACHITE-II stand für die Nutzenbewertung keine Auswertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) mit für beide Behandlungsgruppen vergleichbaren Beobachtungszeiträumen zur Verfügung. Es wurde daher die Zeit vom Studienbeginn bis jeweils zum Behandlungsende betrachtet. Entsprechende Ergebnisse beschreiben deshalb ausschließlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Gesundheitszustand unter Behandlung.

Neben den Mittelwertdifferenzen wurden für den Fragebogen SF-36 zudem Responderanalysen für den psychischen und körperlichen SF-36-Summscore eingeschlossen. Als Responder galten Patienten, die sich im Studienverlauf verbesserten oder nur um weniger als 5 Punkte auf der jeweiligen Skala verschlechterten. Hierbei handelt es sich nicht um eine MID. Da die Responderanalyse aber eine zusätzliche Frage untersucht, wird sie dennoch eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.9.2.4.3 der ursprünglichen Dossierbewertung [1,2]).

Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	0 (0)	n. b.
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	0 (0)	82	1 (1,2)	0,67 [0,03; 16,21]; 0,598 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					
n. b.					
Morbidität					
SVR 12 ^c Responder					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	91	91 (100)	88	85 (96,6)	1,04 [0,99; 1,08]; 0,078 ^a
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	27 (67,5)	82	81 (98,8)	0,68 [0,55; 0,85]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					
1,52 [1,21; 1,89]; < 0,001 ^d					

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder					
körperlicher Summerscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	76 (84,4)	86	61 (70,9)	1,19 [1,01; 1,40]; 0,031 ^a
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	14 (35,9)	82	69 (84,1)	0,43 [0,28; 0,66]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					
					2,79 [1,76; 4,42]; < 0,001
psychischer Summerscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	73 (81,1)	86	60 (69,8)	1,16 [0,98; 1,38]; 0,083 ^a
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	15 (38,5)	82	64 (78,0)	0,49 [0,33; 0,74]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					
					2,36 [1,51; 3,69]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UE					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	74 (77,9)	91	72 (79,1)	
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	36 (90,0)	82	47 (57,3)	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
SUE					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	2 (2,1)	91	2 (2,2)	0,95 [0,13; 6,76]; 0,961
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	5 (12,5)	82	1 (1,2)	8,94 [1,00; 80,06]; 0,018
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					
0,11 [0,01; 2,01]; 0,135					
Therapieabbruch aufgrund von UE ^f					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	2 (2,2)	0,19 [0,01; 3,94]; 0,156 ^a
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	3 (7,5)	82	0 (0)	14,17 [0,75; 267,91]; 0,012 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b:					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					
0,01 [0,00; 0,92]; 0,046					
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [5])					
b: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6]					
c: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom					
d: Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf zwei in der Studie MALACHITE-II verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren. Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der diese 2 Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte aber ähnliche Ergebnisse: RR = 1,41 [1,16; 1,72]; 0,001					
e: Ergebnisse einer Überlebenszeitanalyse					
f: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben					
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SF-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 9: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

Endpunkt- kategorie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	91	79,1 (k. A.)	3,4 (12,1)	86	79,4 (k. A.)	-0,2 (12,3)	3,48 [0,09; 6,87]; 0,044 <i>0,29 [0,00; 0,59]</i>
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	82,4 (k. A.)	-9,3 (18,6)	82	82,6 (k. A.)	2,5 (16,0)	-11,88 [-17,87; -5,89]; < 0,001 <i>-0,70 [-1,09; -0,30]</i>
adjustierter indirekter Vergleich^d:							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							15,4 [7,72; 23,08]; < 0,001 <i>0,99 [0,5; 1,48]</i>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36 (körperlicher Summerscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	51,1 (k. A.)	-0,5 (5,9)	86	52,2 (k. A.)	-2,1 (6,1)	1,32 [-0,35; 2,99]; 0,121 <i>0,26 [-0,03; 0,56]</i>
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	51,4 (k. A.)	-8,0 (8,0)	82	49,8 (k. A.)	0,6 (7,1)	-8,21 [-10,84; -5,58]; < 0,001 <i>-1,16 [-1,56; -0,75]</i>
adjustierter indirekter Vergleich^d:							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,20 [6,75; 13,65]; < 0,001 <i>1,42 [0,91; 1,92]</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	
Endpunkt Studie							MWD [95 %-KI]; p-Wert^b Hedges'g [95 %-KI]^c
SF-36 (psychischer Summerscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	49,6 (k. A.)	0,1 (8,5)	86	48,8 (k. A.)	-2,4 (8,4)	2,81 [0,42; 5,21]; 0,022 0,29 [0,00; 0,59]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE- II	39	53,5 (k. A.)	-8,9 (10,1)	82	51,6 (k. A.)	-0,7 (7,9)	-8,10 [-11,49; -4,70]; < 0,001 -0,94 [-1,34, -0,54]
adjustierter indirekter Vergleich^d:							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							
							10,70 [6,33; 15,07]; < 0,001 1,24 [0,74; 1,74]
HCVPRO (Total Score)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	88	77,3 (k. A.)	1,5 (13,4)	85	77,0 (k. A.)	-1,6 (14,6)	3,19 [-0,84; 7,21]; 0,120 0,22 [-0,08; 0,52]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE- II	39	83,6 (k. A.)	-18,6 (18,2)	82	81,6 (k. A.)	-0,8 (15,2)	-17,69 [-23,88; -11,50]; < 0,001 -1,09 [-1,50; -0,68]
adjustierter indirekter Vergleich^d:							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							
							20,9 [13,09; 28,71]; < 0,001 1,31 [0,81; 1,81]

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Armen, mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor</p> <p>c: Berechnung unter Verwendung von Daten, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren.</p> <p>d: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6]</p> <p>ANCOVA: Analysis of covariance; CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; ITT: intention to treat; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-36: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>

Mortalität

In der Studie PEARL-II verstarben im Beobachtungszeitraum keine Patienten. In der relevanten Teilpopulation der Studie MALACHITE-II verstarb lediglich im OBV/PTV/R + DSV + RBV-Arm ein Patient. Die Durchführung eines indirekten Vergleiches war folglich nicht möglich. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV gegenüber TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Mortalität ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

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

Für das SVR 12 zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich für den Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das SVR 12) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitszustand über EQ-5D VAS (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, hat der pU die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g berechnet. Hierbei lag das 95 %-Konfidenzintervall (KI) oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal IL28B-Genotyp. Daraus ergab sich für Patienten mit einem IL28B-Genotyp von CC oder TT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Daher ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Bei Patienten mit dem IL28B-Genotyp CT ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Der pU macht in seiner Betrachtung des Zusatznutzens keine Aussage zur EQ-5D VAS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36

Für den SF-36 wurden jeweils der körperliche und der psychische Summenscore betrachtet.

Körperlicher Summenscore

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

Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Fibrosestatus. Daraus ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Bei Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F3 ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Daher ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Die Ergebnisse beider Auswertungen zum körperlichen Summenscore des SF-36, sowohl auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse, stimmen damit für die Gesamtpopulation überein. Subgruppenanalysen lagen für die Responderanalyse nicht vor.

Psychischer Summenscore

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

irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

In der Responderanalyse zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Die Ergebnisse beider Auswertungen zum psychischen Summenscore des SF-36, sowohl auf Basis der Mittelwertdifferenzen und der Responderanalyse, stimmen damit für die Gesamtpopulation der Fragestellung überein.

HCVPRO

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

Es zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus. Daraus ergab sich für Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV.

Für Patienten mit einem METAVIR-Score von \geq F3 ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Daher ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Einschätzung des pU zum Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Einschätzungen zum Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weichen von jener des pU ab. Dieser bezieht sich bei der Ableitung des Zusatznutzens auf die Ergebnisse zu Post-Behandlungswoche 12 und leitet mangels Relevanz der beobachteten Effekte keinen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

Gesamtrate SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse des pU im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Damit ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV gegenüber TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist damit nicht belegt.

Der pU gibt für die Gesamtrate SUE an, dass kein statistisch signifikanter Unterschied besteht, macht aber keine weiteren Angaben zum Zusatznutzen.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Für diesen Endpunkt ergibt sich jedoch aufgrund der geringfügigen Effektstärke kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Der pU sieht hier einen Zusatznutzen, macht aber keine Angabe zur Wahrscheinlichkeit.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es werden nachfolgend nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab. Weiterhin musste in mindestens einer der Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorliegen. Bei Effektmodifikatoren mit mehr als 2 Kategorien, wie dem Fibrosestatus und dem IL28B-Genotyp, wurden die Kategorien benachbarter Effektschätzer zusammengefasst, wenn der Heterogenitätstest einen p-Wert $\geq 0,2$ lieferte.

Voraussetzung für einen Beleg einer Effektmodifikation war eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert $< 0,05$. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ lieferte einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 10 und Tabelle 11 fassen die Subgruppenergebnisse zum indirekten Vergleich OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC vom Genotyp 1b ohne Zirrhose zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zwar zeigten sich auch bei der Betrachtung aller 3 Kategorien des Fibrosestatus für den psychischen Summenscore des SF-36 sowie des Merkmals IL28B-Genotyp für den HCVPRO und den körperlichen Summenscore des SF-36 Hinweise auf eine Effektmodifikation, bei der paarweisen Betrachtung der Heterogenität zwischen den Kategorien benachbarter Effektschätzer lieferten aber alle Heterogenitätstests einen p-Wert $\geq 0,2$. Es wird daher von einer weiteren Darstellung dieser Subgruppenergebnisse abgesehen.

Tabelle 10: Subgruppen (stetige Endpunkte): METAVIR-Score – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV

Merkmal Endpunkt Studie Subgruppe	TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppen- unterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
METAVIR-Score							
HCVPRO (Total Score)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II							
F0 - F1	58	75,7 (k. A.)	3,1 (14,2)	61	79,0 (k. A.)	-0,2 (13,9)	2,31 [-2,38; 7,00]; 0,331
F2	19	78,5 (k. A.)	-1,2 (13,4)	13	71,1 (k. A.)	-6,4 (16,4)	6,81 [-3,96; 17,58]; 0,206
≥ F3	11	83,2 (k. A.)	-2,5 (7,4)	11	73,0 (k. A.)	-4,2 (16,4)	0,94 [-10,98; 12,86]; 0,870
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II							
F0 - F1	27	82,6 (k. A.)	-20,3 (19,9)	63	82,8 (k. A.)	0,8 (13)	-21,17 [-28,02; -14,33]; < 0,001
F2	9	87,2 (k. A.)	-19,4 (12,8)	15	76,0 (k. A.)	-3,2 (20,7)	-14,64 [-32,08; 2,81]; 0,096
≥ F3	3	81,8 (k. A.)	-1,0 (2,4)	4	84,0 (k. A.)	-18,0 (16,7)	15,50 [-6,35; 37,35]; 0,120
adjustierter indirekter Vergleich^c							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							
F0 – F2						Interaktion: p-Wert = 0,002	
F0 - F1						23,69 [15,32; 32,06]; <0,001 ^d	
F0 - F1						Hedges g: 1,50 [0,96; 2,04] ^d	
F2						24,4 [14,82; 33,98]; < 0,001	
≥ F3						21,4 [4,21; 38,59]; 0,015	
≥ F3						-15,3 [-34,99; 4,39]; 0,128	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Subgruppen (stetige Endpunkte): METAVIR-Score – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV (Fortsetzung)

Merkmal Endpunkt Studie Subgruppe	TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppen- unterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
SF-36 körperlicher Summenscore							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II							
F0 - F1	59	51,1 (k. A.)	-0,9 (6,6)	61	52,4 (k. A.)	-1,7 (5,6)	0,51 [-1,57; 2,58]; 0,629
F2	19	50,2 (k. A.)	0,5 (4,9)	13	52,6 (k. A.)	-4,1 (7,3)	3,70 [-0,13; 7,53]; 0,058
≥ F3	12	52,6 (k. A.)	-0,4 (3,9)	12	50,7 (k. A.)	-2,0 (7,3)	1,93 [-3,01; 6,87]; 0,426
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II							
F0 - F1	27	51,6 (k. A.)	-8,3 (8,7)	63	50,5 (k. A.)	1,0 (6,8)	-8,73 [-11,81; -5,66]; < 0,001
F2	9	51,2 (k. A.)	-9,4 (6,2)	15	47,3 (k. A.)	0,3 (8,0)	-8,56 [-15,13; -2,00]; 0,013
≥ F3	3	50,0 (k. A.)	-1,5 (3,5)	4	48,8 (k. A.)	-3,4 (8,5)	2,60 [-9,73; 14,93]; 0,590
adjustierter indirekter Vergleich^c							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV						Interaktion: p-Wert = 0,077	
F0 - F2							11,17 [7,47; 14,87]; < 0,001 ^d
F0 - F1							Hedges g: 1,60 [0,87; 2,33] ^d 10,1 [5,81; 14,39]; < 0,001
F2							14,3 [6,97; 21,63]; < 0,001
≥ F3							-0,3 [-10,66; 10,06]; 0,955

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Subgruppen (stetige Endpunkte): METAVIR-Score – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV (Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, für die Werte zu Studienbeginn und –ende vorlagen.
b: Falls nicht anders angegeben, MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor
c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6], basiert auf den Mittelwertdifferenzen der einzelnen Studien, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren
d: eigene Berechnung
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; vs.: versus

Tabelle 11: Subgruppen (stetige Endpunkte): IL28B-Genotyp – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV

Merkmal Endpunkt	TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV			OBV/PTV/R + DSV + RBV			Gruppen- unterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	Studie Subgruppe	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
IL28B-Genotyp							
EQ-5D VAS							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II							
CC	7	71,4 (k. A.)	3,6 (8,0)	10	80,1 (k. A.)	-2,6 (9,3)	4,46 [-5,53; 14,46]; 0,354
CT	64	79,2 (k. A.)	3,9 (13,3)	54	78,8 (k. A.)	-0,1 (13,3)	4,13 [-0,38; 8,64]; 0,073
TT	20	81,5 (k. A.)	1,7 (9,3)	22	80,3 (k. A.)	0,8 (11,3)	1,11 [-5,13; 7,36]; 0,720
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II							
CC	3	76,7 (k. A.)	3,3 (2,9)	5	86,0 (k. A.)	0,0 (7,1)	1,59 [-8,08; 11,27]; 0,690
CT	27	84,3 (k. A.)	-11,7 (19,9)	51	83,7 (k. A.)	3,8 (16,4)	-15,12 [-22,13; -8,11]; < 0,001
TT	9	78,9 (k. A.)	-6,2 (16,3)	26	79,7 (k. A.)	0,3 (16,5)	-6,63 [-19,74; 6,47]; 0,310
adjustierter indirekter Vergleich^c							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV						Interaktion: p-Wert = 0,075	
CC und TT						4,61 [-3,93; 13,15]; 0,290	
CC						2,9 [-7,95; 13,75]; 0,600	
TT						7,4 [-6,46; 21,26]; 0,296	
CT						19,5 [9,53; 29,47]; < 0,001	
						Hedges g ^d : 1,17 [0,56; 1,78]	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Subgruppen (stetige Endpunkte): IL28B-Genotyp – RCT, indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, TVR + PEG + RBV bzw. OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten aus der ITT-Population, für die Werte zu Studienbeginn und –ende vorlagen. b: Falls nicht anders angegeben, MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor c: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6], basiert auf den Mittelwertdifferenzen der einzelnen Studien, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren d: eigene Berechnung</p> <p>CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF: Health Survey Short Form; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>
--

Morbidität

Gesundheitszustand über EQ-5D (unter Behandlung)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich im indirekten Vergleich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal IL28b-Genotyp. Für die beiden Genotypen CC und TT lag keine bedeutsame Heterogenität vor (Interaktionstest $p \geq 0,2$). Daher wurden diese beiden Genotypen in der Betrachtung zu einer Subgruppe zusammengefasst.

Für die Subgruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp CC oder TT zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da bereits für die Gesamtpopulation lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hätte abgeleitet werden können, ergab sich für Patienten mit den Genotypen CC oder TT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV ist damit in dieser Subgruppe nicht belegt.

Für die Subgruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp CT zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges'g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV in der Subgruppe der Patienten mit IL28B-Genotyp CT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)

SF-36, körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36 zeigte sich im indirekten Vergleich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt durch den METAVIR-Score. Für Patienten mit den Scores F0-F1 und F2 lag keine bedeutsame

Heterogenität vor (Interaktionstest $p \geq 0,2$). Daher wurden diese Patienten in der Betrachtung zu einer Subgruppe zusammengefasst.

Dabei zeigte sich für Patienten mit einem Score von F0-F2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges'g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bei Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2.

Für Patienten mit einem METAVIR-Score von $\geq F3$ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da bereits in der Gesamtpopulation lediglich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hätte abgeleitet werden können, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV ist für diese Patienten daher nicht belegt.

HCVPRO

Für den HCVPRO zeigte sich im indirekten Vergleich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Fibrosestatus, ausgedrückt durch den METAVIR-Score. Für Patienten mit den Scores F0-F1 und F2 lag keine bedeutsame Heterogenität vor (Interaktionstest $p \geq 0,2$). Daher wurden diese Patienten in der Betrachtung zu einer Subgruppe zusammengefasst.

Dabei zeigte sich für Patienten mit Einem METAVIR-Score von F0-F2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Um die Relevanz dieses Effektes zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges'g berechnet. Hierbei lag das 95 %-KI oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Daraus ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV bei Patienten mit einem METAVIR-Score von F0-F2.

Für Patienten mit einem METAVIR-Score von $\geq F3$ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV ist für diese Patienten daher nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUE lagen zu den Überlebenszeitanalysen keine Subgruppenanalysen vor. Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE präsentiert der pU nur für das Merkmal Geschlecht das Ergebnis eines Interaktionstests.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.1.2 präsentierte Datenlage ergibt Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV für die Endpunkte hepatozelluläres Karzinom (berücksichtigt über das Surrogat SVR 12), Gesundheitszustand (unter Behandlung) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung). Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV

Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^a Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c	
Mortalität			
Gesamtmortalität	n. b. ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt	
Morbidität			
hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12	RR: 1,52 [1,21; 1,89] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar	
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS	MWD: 15,4 [7,72; 23,08] p < 0,001 Hedges' g: 0,99 [0,5; 1,48]		
IL28B- Genotyp	CC / TT	MWD: 4,61 [-3,93; 13,15] p = 0,290	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	CT	MWD: 19,5 [9,53; 29,47] p < 0,001 Hedges' g: 1,17 [0,56; 1,78] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36			
<i>körperlicher Summenscore</i>	MWD: 10,20 [6,75; 13,65] p < 0,001 Hedges' g: 1,42 [0,91; 1,92]		
Fibrose- status	METAVIR F0-F2	MWD: 11,17 [7,47; 14,87] p < 0,001 Hedges' g: 1,60 [0,87; 2,33] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	METAVIR ≥ F3	MWD: -0,3 [-10,66; 10,06] p = 0,955	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<i>psychischer Summenscore</i>	Responderanalyse: RR: 2,36 [1,51; 3,69] RR ^e : 0,42 [0,27; 0,66] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^a Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c	
HCVPRO			
Fibrose- status	METAVIR F0-F2	MWD: 23,69 [15,32; 32,06] p < 0,001 Hedges' g: 1,50 [0,96; 2,04] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	METAVIR ≥ F3	MWD: -15,3 [-34,99; 4,39] p = 0,128	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen			
SUE	HR: 0,11 [0,01; 2,01] p = 0,135	größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 0,01 [0,00; 0,92] p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI _o < 1,00 größerer / geringerer Schaden nicht belegt	
<p>a: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [6] b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Bei stetigen Endpunkten, Entscheidung über die untere 95 %-KI-Grenze von Hedges' g c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: weder im OBV/PTV/R + DSV der Studie PEARL-II noch im TVR + PEG + RBV-Arm der Studie MALACHITE-II trat ein Todesfall auf e: eigene Berechnung: umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen.</p> <p>DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>			

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von OBV/PTV/R + DSV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV (therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hepatozelluläres Karzinom, berücksichtigt über das Surrogat SVR 12: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesundheitszustand über EQ-5D VAS <ul style="list-style-type: none"> ▫ IL28B-Genotyp CT: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	
gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SF-36 <ul style="list-style-type: none"> ▫ körperlicher Summenscore: METAVIR-Score F0-F2: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▫ psychischer Summenscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich ▪ HCVPRO: <ul style="list-style-type: none"> ▫ METAVIR-Score F0-F2: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: internationale Einheiten; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Health Survey Short Form; SVR 12: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; TVR: Telaprevir; VAS: Visual Analogue Scale	

In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Symptome oder Folgekomplikationen, nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome oder Folgekomplikationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dabei lagen jeweils Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden vor. Das Ausmaß ist dabei in fast allen Fällen nicht quantifizierbar, mit Ausnahme des Endpunkts SF-36 (psychischer Summenscore). Hier zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Dabei ist zu bedenken, dass sowohl die Studie PEARL-II als auch die Studie MALACHITE-II unverblindet waren, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial für subjektive patientenberichtete Endpunkte führt (siehe Abschnitt 2.1.2.2). Daraus ergibt sich für diese Endpunkte eine erhöhte Unsicherheit hinsichtlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens.

Alle in dieser Fragestellung betrachteten Endpunkte wurden mittels indirekter Vergleiche ohne Möglichkeit der Prüfung der Annahmen der Homogenität und Konsistenz bewertet, sodass allein deswegen maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können. In der Gesamtabwägung des Zusatznutzens erscheint es daher nicht angemessen,

anhand nur eines mit hoher Unsicherheit behafteten Endpunkts wie des SF-36 einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten.

Zusammenfassend gibt es für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 14: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

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

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien

MALACHITE-II

AbbVie. A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 co-administered with ribavirin compared to telaprevir co-administered with pegylated interferon α -2a and ribavirin in treatment-experienced adults with chronic hepatitis C genotype 1 virus infection (MALACHITE-II): study M13-862; clinical study report (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2015.

AbbVie. A study to evaluate the efficacy and safety of three experimental drugs compared with telaprevir (a licensed product) for treatment of chronic hepatitis C infection in treatment-experienced adults: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.04.2015 [Zugriff: 21.05.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854528>.

AbbVie Deutschland. A randomized, open-labeled study to evaluate the efficacy and safety of ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 co-administered with ribavirin compared to telaprevir co-administered with pegylated interferon α -2a and ribavirin in treatment-experienced adults with chronic hepatitis C genotype 1 virus infection (MALACHITE II): trial protocol (Hungary) [online]. In: EU Clinical Trial Register. [Zugriff: 21.05.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003738-18/HU>.

PEARL-II

AbbVie. A study to evaluate the safety and effect of the experimental drugs ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in people with chronic hepatitis C (PEARL-II): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.12.2014 [Zugriff: 22.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01674725>.

AbbVie. A randomized, open-label, multicenter study to evaluate the safety and antiviral activity of the combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 with and without ribavirin in treatment-experienced subjects with genotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection (PEARL-II): study M13-389; clinical study report (primary analysis) [unveröffentlicht]. 2014.

AbbVie. A study to evaluate the safety and effect of the experimental drugs ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 in people with chronic hepatitis C (PEARL-II): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.12.2014 [Zugriff: 20.05.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01674725>.

AbbVie Deutschland. A randomized, open-label, multicenter study to evaluate the safety and antiviral activity of the combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 with and without ribavirin in treatment-experienced subjects with genotype 1b chronic hepatitis C virus (HCV) infection (PEARL-II): trial protocol (Sweden) [online]. In: EU Clinical Trial Register. [Zugriff: 21.05.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005740-95/SE>.

2.2 Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung: Bewertung der Überlebenszeitanalysen für UE

Der pU hat in seiner Stellungnahme für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung zu Dasabuvir und OBV/PTV/R Überlebenszeitanalysen für mehrere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nachgereicht [3,4]. Er reagiert damit auf die Feststellung der Dossierbewertung, dass aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten für UE eine Betrachtung der naiven Raten und der Inzidenzdichteverhältnisse (IDR) nicht bzw. nur unter bestimmten Voraussetzungen adäquat ist. Überlebenszeitanalysen können bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern als aussagekräftiger angesehen werden. Der pU liefert Überlebenszeitanalysen für die folgenden Endpunkte:

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Anämie (MedDRA Preferred Term [PT])
- Rash (PT)

Der Auswahl des pU wird nicht gefolgt. Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Der pU hat weiterhin die PT Anämie und Rash eingeschlossen, da sie aus seiner Sicht charakteristisch für eine Telaprevir-haltige Triple-Therapie und spezielle Warnhinweise dafür in der Fachinformation zu Telaprevir zu finden seien. Da unklar ist, ob diese beiden PT eine umfassende Auswahl von relevanten UE in den untersuchten Fragestellungen darstellen, werden sie nicht in die Bewertung eingeschlossen.

In die vorliegende Bewertung werden daher ausschließlich die Gesamtraten der SUE für alle betrachteten Fragestellungen eingeschlossen.

Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig anzusehen. Da aber für jede der 3 Fragestellungen je nur eine relevante Studie vorliegt, können für jede der betrachteten Fragestellungen maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen des pU zum Endpunkt SUE zusammen. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a und 1b ohne Zirrhose sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt. Eine Abbildung für therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1a ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II liegt nicht vor, da in dieser Studienpopulation keine Ereignisse auftraten.

Tabelle 15: Ergebnisse (SUE) – RCT, direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a und 1b sowie therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) vs. TVR + PEG + RBV

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) ^a		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) ^a vs. TVR + PEG + RBV HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose					
MALACHITE-I					
Nebenwirkungen					
SUE	69	0 (0)	34	3 (8,8)	n.b. ^c 0,011
Therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose					
MALACHITE-I					
Nebenwirkungen					
SUE	83	0 (0)	41	6 (14,6)	n.b. ^c 0,003
Therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose					
MALACHITE-II					
Nebenwirkungen					
SUE	19	0 (0)	7	0 (0)	n.b. ^c
a: Ribavirin wird gemäß Zulassung nur bei Patienten mit CHC-Genotyp 1a verabreicht					
b: Log-Rank-Test					
c: Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.					
CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; vs.: versus					

Fragestellung 1: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose

Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

Fragestellung 2: therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

Für therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose zeigte sich in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OBV/PTV/R + DSV. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUE ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV.

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

In der Studie MALACHITE-II traten in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit CHC-Genotyp 1a keine SUE auf. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV. Ein Zusatznutzen von OBV/PTV/R + DSV + RBV gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie TVR + PEG + RBV ist für den Endpunkt SUE damit nicht belegt.

Bewertung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der nachgereichten Daten

Tabelle 16 stellt das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt SUE unter Berücksichtigung der in der Stellungnahme des pU nachgereichten Überlebenszeitanalysen dar.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Endpunkt SUE: therapie-naive Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV im Vergleich zu TVR + PEG + RBV

Endpunktkategorie Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV (+ RBV) vs. TVR + PEG + RBV Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
Therapie-naive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose		
SUE	0 % vs. 8,8 % HR: n.b. ^c p = 0,011 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
Therapie-naive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose		
SUE	0 % vs. 14,6 % HR: n.b. ^c p = 0,003 ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
Therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose		
SUE	0 % vs. 0 % HR: n.b. ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) c: Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen. d: Log-Rank-Test e: Ausmaß nicht quantifizierbar, da die Effektgröße nicht berechenbar ist (siehe Fußnote c). CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, n. b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; PEG: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TVR: Telaprevir; vs.: versus</p>		

2.3 Änderungen gegenüber der Dossierbewertung und Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens

Änderungen aus adjustiertem indirektem Vergleich zu therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose

In den ursprünglichen Dossierbewertungen zu OBV/PTV/R und Dasabuvir konnte kein Zusatznutzen für therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose abgeleitet werden [1,2].

Aus der Nachreichung des adjustierten indirekten Vergleichs ergibt sich für diese Fragestellung nunmehr ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Änderungen aus Überlebenszeitanalysen zu Nebenwirkungen für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung

In den Dossierbewertungen zu Dasabuvir bzw. OBV/PTV/R wurde für den Endpunkt SUE nur bei Fragestellung 2 (therapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden abgeleitet [1,2]. Diese Auswertung der naiven Raten wurde aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen als potenziell hoch verzerrt angesehen. Mit den Überlebenszeitanalysen des pU liegt nunmehr eine Auswertung zu SUE mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor.

Wie in Tabelle 16 dargestellt, zeigte sich für die Patientengruppen der terapienaiven Patienten mit CHC-Genotyp 1a oder 1b ohne Zirrhose jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von OBV/PTV/R bzw. Dasabuvir, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar war, da in beiden Fällen kein Hazard Ratio samt 95 %-KI berechnet werden konnte. Somit verändert sich die Bilanz der positiven und negativen Effekte für die 3 Fragestellungen wie folgt:

- Fragestellung 1, terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose: zusätzlich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden für den Endpunkt SUE, Ausmaß nicht quantifizierbar
- Fragestellung 2, terapienaive Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose: ein Hinweis anstatt eines Anhaltspunktes für einen geringeren Schaden für den Endpunkt SUE, Ausmaß nicht quantifizierbar
- Fragestellung 3, therapieerfahrene Patienten mit CHC-Genotyp 1a ohne Zirrhose: keine Veränderung gegenüber der ursprünglichen Dossierbewertung

In der ursprünglichen Dossierbewertung führte die Gesamtschau der Effekte bei allen 3 Fragestellungen zu einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Aus der Bewertung der nachgereichten Daten des pU ergaben sich für 2 der 3 Fragestellungen ebenfalls Hinweise auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für die dritte Fragestellung zeigten sich keine neuen statistisch signifikanten Effekte. Damit verbleibt in der Gesamtschau für die Fragestellungen 1 bis 3 der Dossierbewertung weiterhin jeweils ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Tabelle 17 zeigt das Ergebnis der Bewertung für die im vorliegenden Addendum bearbeiteten Fragestellungen unter Berücksichtigung der vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Daten.

Tabelle 17: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dasabuvir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-03 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 16.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 296). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-03_Dasabuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-04 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 16.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 297). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-04_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
3. AbbVie Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 296: Dasabuvir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-03 [online]. URL: [Demnächst verfügbar unter https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159/#tab/stellungnahmeverfahren_im_Dokument_Zusammenfassende_Dokumentation"].
4. AbbVie Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 296: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-03 [online]. URL: [Demnächst verfügbar unter https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/159/#tab/stellungnahmeverfahren_im_Dokument_Zusammenfassende_Dokumentation"].
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
7. 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.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtrate an SUE im indirekten Vergleich von OBV/PTV/R + DSV mit TVR + PEG + RBV

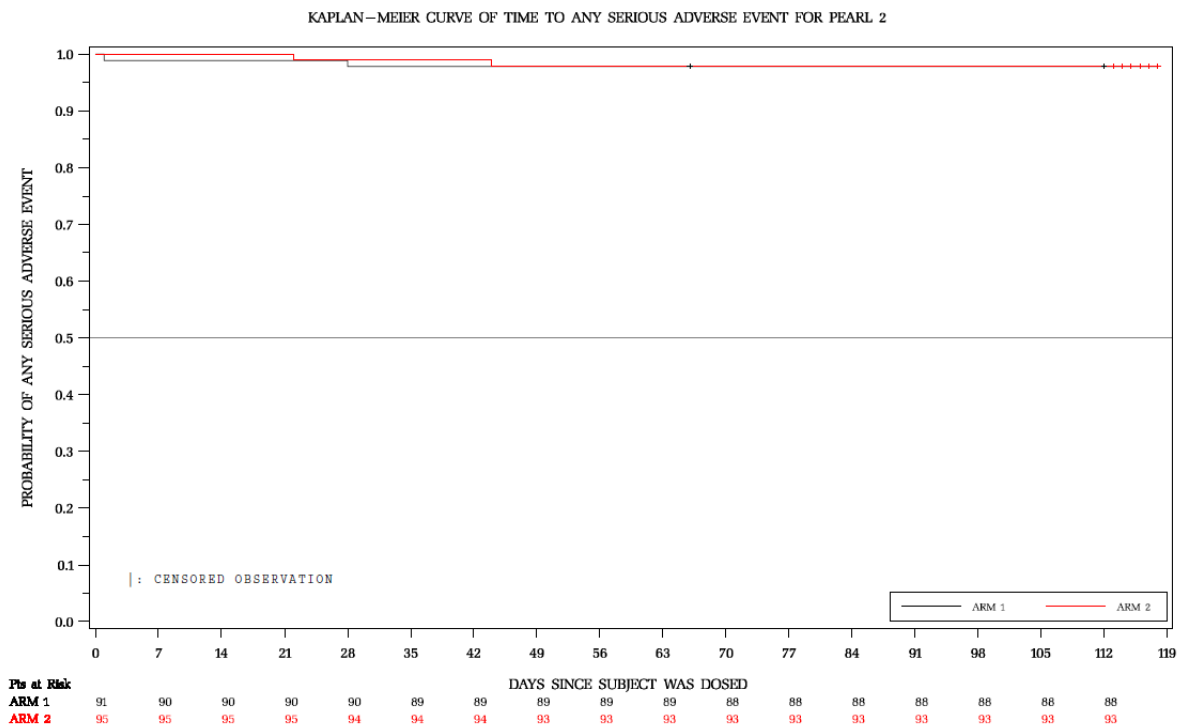


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie PEARL-II (Arm 1: OBV/PTV/R + DSV + RBV; Arm 2: OBV/PTV/R + DSV)

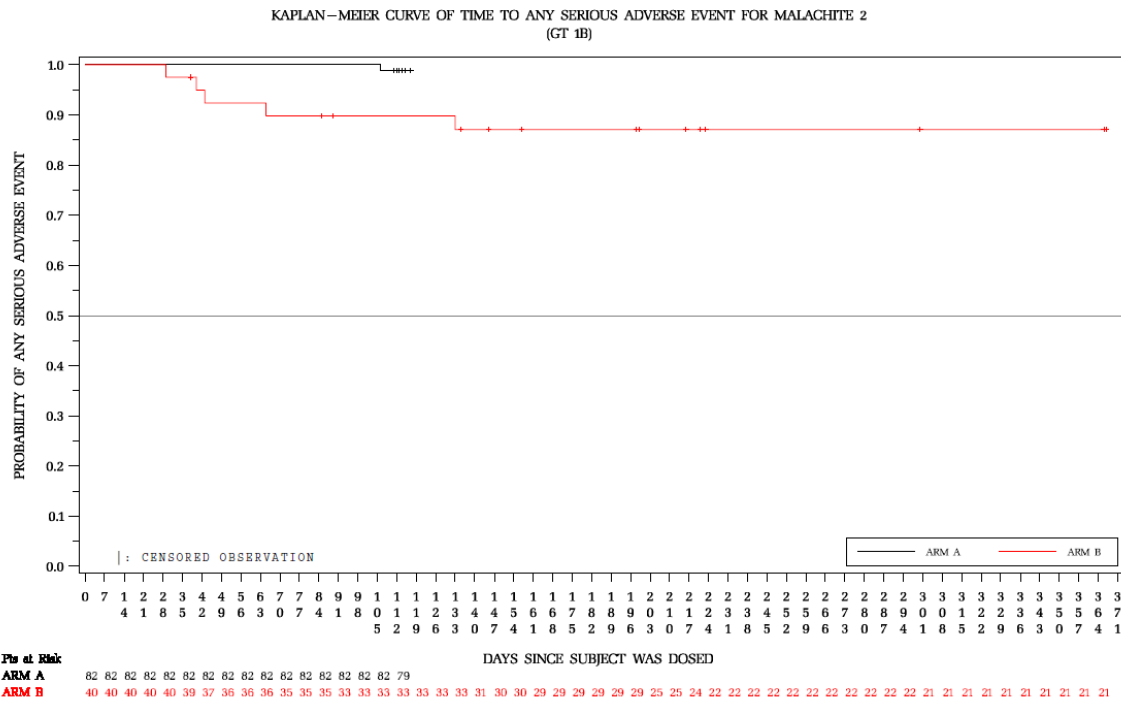


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtrate an SUE bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC-Genotyp 1b ohne Zirrhose aus der Studie MALACHITE-II (Arm A OBV/PTV/R + DSV; Arm B: TVR + PEG + RBV)